



HAL
open science

Impact économique et faisabilité du référencement des seringues pré-remplies d'éphédrine et atropine en anesthésie au CHU de Grenoble

Quentin Esquenet

► **To cite this version:**

Quentin Esquenet. Impact économique et faisabilité du référencement des seringues pré-remplies d'éphédrine et atropine en anesthésie au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01215718

HAL Id: dumas-01215718

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01215718>

Submitted on 14 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2015

N°

**IMPACT ECONOMIQUE ET FAISABILITE DU REFERENCEMENT DES SERINGUES PRE-
REMPLES D'EPHEDRINE ET ATROPINE EN ANESTHESIE AU CHU DE GRENOBLE**

**THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT**

Quentin ESQUENET

Né le : 23/07/1991 à : Choisy le Roi (94)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 13/10/2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Denis WOUESSIDJEWE

Membres :

Madame le Docteur Claire CHAPUIS (Directrice de thèse)

Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO

Monsieur le Professeur Benoit ALLENET

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT- MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF- CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et
Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche Institut
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et
 de Cognition et Ontogénèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse
 IPB :
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 JR : Jean Roget
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des
 Métaux LCIB : Laboratoire de Chimie
 Inorganique et Biologie LECA : Laboratoire
 d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio
 pharmaceutiques LR : Laboratoire des
 Radio pharmaceutiques MCU : Maitres de
 Conférences des Universités
 MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens
 Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeurs des Universités
 PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR: Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interaction

REMERCIEMENTS

Au président du jury et à ma directrice de thèse, pour m'avoir fait confiance et proposé ce projet enrichissant.

A **M. le Professeur Denis Wouessidjewe**, vos enseignements ont été précieux durant ces dernières années. C'est un honneur de vous avoir comme président du jury de ce travail.

A **Mme le Docteur Claire Chapuis**, ce fut un plaisir de travailler avec toi et une chance de t'avoir comme directrice de thèse. Je ne sais comment te remercier pour tout ce temps que tu m'as accordé.

Aux membres du jury, pour avoir accepté de juger ce travail.

A **M. le Professeur Pierre Albaladejo**, pour votre soutien dans ce projet et votre aimable présence dans ce jury. J'espère que ce travail répondra à vos attentes et aboutira.

A **M. le Docteur Benoit Allenet**, vous êtes un pilier des études de pharmacie à Grenoble, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

A **toute l'équipe de la pharmacie du CHU de Grenoble**, pharmaciens, internes et préparateurs pour ces enrichissants et agréables mois passés à vos côtés lors de mon stage de 5AHU, ces moments ont été décisifs dans ma thèse.

A **toute l'équipe du pôle Anesthésie Réanimation**, pour votre accueil, expertise, vos réponses et sourires. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans vous.

A ma famille, pour toutes ces valeurs que vous m'avez communiquées. Papi, Pépé, Mamie, vos étoiles me guident chaque jour.

A mes parents, pour la liberté et la confiance que vous m'avez accordées et que vous m'accordez toujours. Pour ces valeurs que vous m'avez transmises. Voyez en ce travail, une reconnaissance éternelle.

A ma sœur, Charline, pour ta relecture qui m'a été si précieuse, ainsi qu'à mon «beau frère», pour votre présence et soutien durant toutes ces années d'études.

A mes grands amis sportifs, Marien, pour tous ces projets toujours plus fous que nous avons mené depuis le lycée. Clément, pour toutes ces aventures dans lesquelles tu m'embarques, la 30^{ème} Pierra Menta restera un très grand moment.

A mes amis rencontrés ici et là. Merci pour votre amitié ainsi que tous ces moments conviviaux qui ont rendu ces études si attractives.

A ma promotion de master 2 IPIL Bioproduction, à peine quelques mois que je vous connais et déjà tellement de beaux moments. Merci pour votre enthousiasme et votre bonne humeur à toutes épreuves. Particulièrement à Roxane, pour ton soutien et ton aide dans ce travail.

A mes collègues de Merial, merci pour votre accueil, vos enseignements et votre bonne humeur quotidienne.

A toutes les personnes présentes aujourd'hui.

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	6
TABLE DES FIGURES.....	9
TABLE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	13
PARTIE 1- CONTEXTE.....	14
1. Sécurité médicamenteuse.....	15
a. Au niveau international	15
b. Au niveau européen.....	17
c. Au niveau national	17
2. Généralités sur les erreurs médicamenteuses.....	19
3. Les erreurs médicamenteuses lors de l'étape de préparation.....	21
a. Erreurs de dose	22
b. Contaminations.....	22
4. Les erreurs médicamenteuses en anesthésie.....	27
5. Les médicaments critiques en anesthésie	29
a. Ephédrine 30 mg/10mL	29
b. Atropine 1 mg/5mL	30
6. Sécuriser la prise en charge thérapeutique en anesthésie	32

7.	Les différents types de Seringues : Seringues Pré-Remplies (SPR), Centralized IntraVenous Additive Services (CIVAS), Seringues Préparées Extemporanées (SPE).....	36
a.	Présentation	36
b.	Avantages / Inconvénients.....	38
c.	Gaspillage.....	39
8.	Etudes pharmaco-économiques	40
a.	Définition.....	40
b.	Méthodes d'évaluation économique	43
c.	Littérature : Etudes pharmaco-économiques	45
9.	Référencement des SPR au CHU de Grenoble	48
	PARTIE 2 – ETUDE	50
	RESUME.....	50
	INTRODUCTION.....	52
	PATIENTS ET METHODE	54
a.	Recueil des données	54
b.	Scénarios et analyse envisagés	55
c.	Evaluation des coûts.....	56
	RESULTATS	58
a.	Résultats globaux	58
b.	Résultats par scénario	59

c. Dotation	61
d. Etiquette ISO 26 825	61
DISCUSSION.....	62
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE	69
PARTIE 3 – DISCUSSION GENERALE.....	71
1. Référencement des SPR au CHUG.....	71
2. Recommandations de la SFAR et actions menées au CHUG	80
3. Autres évolutions possibles.....	83
BIBLIOGRAPHIE.....	85
ANNEXE.....	90
CONCLUSION	91

TABLE DES FIGURES

Figure n°1 : Le macro processus du circuit du médicament	15
Figure n°2 : Systèmes de rupture pour les ampoules en verres, à gauche le système OPC et à droite le système VIBRAC.....	26
Figure n°3 : Les différentes combinaisons d'erreur conduisant à l'erreur médicamenteuse	28

TABLE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Avantages et inconvénients des différents types de seringues : SPE, SPR et CIVAS.....	38
Tableau n°2 : Résumé des études pharmaco-économiques sur les SPR d'éphédrine et/ou d'atropine en anesthésie.....	46
Tableau n°3 : Détails des prix TTC des consommables d'une seringue préparée extemporanément d'éphédrine ou d'atropine.....	57
Tableau n°4 : Détails pour les SPE du nombre de patients, de seringues préparées et du pourcentage de seringues non utilisées en fonction du produit : Ephédrine ou Atropine et par secteur : TCCR, URODIG, CVT, HCE (dont sa SSPI), SSPI, Urgences et Ortho ambulatoire (dont sa SSPI).....	59
Tableau n°3 : Recommandation de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation) et actions entreprises au CHU de Grenoble.....	82

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BO	Bloc Opératoire
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHUG	Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble
CIVAS	Centralized IntraVenous Additive Services
CMF	Chirurgie Maxillo-Faciale
COMEDIMS	Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
CVT	Cardio-Vasculaire Thoracique
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DRESS	Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EIG	Effet Indésirable Grave
EM	Erreur Médicamenteuse
ENEIS	Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins
EUNetPaS	European Union Network for Patient Safety

HAS	Haute Autorité de Santé
HCE	Hôpital Couple Enfant
HCL	Hospices Civils de Lyon
HPST	Hôpital, Patients, Santé, Territoires
IADE	Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat
ISMP	Institute for Safe Medication Practices
ISO	International Organization for Standardization
MAO	Mono Amine Oxydase
MAR	Médecins Anesthésistes Réanimateurs
mg	Milligramme
ml	Millilitre
OPC	One Point Cut
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PPI	Pour Préparation Injectable
PVC	Poly Vinyle Chloride
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SPE	Seringue Préparée Extemporément
SPR	Seringue Pré-Remplie
SSPI	Salle de Surveillance Post Interventionnelle

T2A	Tarification A l'Activité
TCCR	Tête, Cou et Chirurgie Réparatrice
TTC	Toutes Taxes Comprises
URODIG	Urologie et Digestif

INTRODUCTION

La sécurité médicamenteuse constitue une préoccupation majeure pour les établissements de santé. Les autorités de santé telles que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ou les sociétés savantes telles que la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) émettent des recommandations pour sécuriser la prise en charge thérapeutique du patient. La sécurisation des processus médicamenteux implique non seulement des connaissances cliniques et thérapeutiques adaptées, une organisation fiable et efficace, mais aussi un choix éclairé des produits référencés dans l'établissement de soins. Ces produits doivent être adaptés à la pratique et prendre en compte le risque existant.

Un partenariat étroit avec les industriels pharmaceutiques est indispensable, ils sont à la base de la conception de nouvelles présentations de médicaments et de dispositifs plus adaptés aux pratiques hospitalières. L'industrie pharmaceutique s'inscrit dans un processus d'amélioration continue. Une thématique clé de ce processus est la réduction du risque à travers la sécurisation du processus de prise en charge médicamenteuse du patient. Pour ceci, les laboratoires s'impliquent en proposant des formes pharmaceutiques supposées plus adaptées, avec notamment les seringues pré-remplies de médicament. Toutefois, cette présentation innovante a un coût.

PARTIE 1- CONTEXTE

La sécurisation du circuit du médicament intéresse les industriels lors de la conception de produits et dispositifs innovants sécurisant le circuit du médicament, les pharmaciens lors de la dispensation de médicaments aux patients et les médecins ainsi que les soignants lors des actes de soins visant à améliorer la santé du patient. Le circuit du médicament est un processus complexe. Sur la figure 1, nous pouvons voir les quatre étapes majeures qui le composent : la prescription, la dispensation, l'administration et le suivi/ réévaluation. Ces étapes sont composées d'un certain nombre d'acteurs et de lignes directrices qui contribuent à la bonne prise en charge thérapeutique du patient. Le patient est au centre de ce processus, l'information et l'éducation du patient sont des axes majeurs dans cette prise en charge thérapeutique.

Les différentes autorités de santé (HAS, OMS et ANSM) ont également un rôle important dans l'amélioration de la prise en charge du patient lorsqu'elles publient des référentiels ou des recommandations. Le rapport de l'HAS « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » fournit un historique à différents niveaux de la littérature sur ce sujet (1).

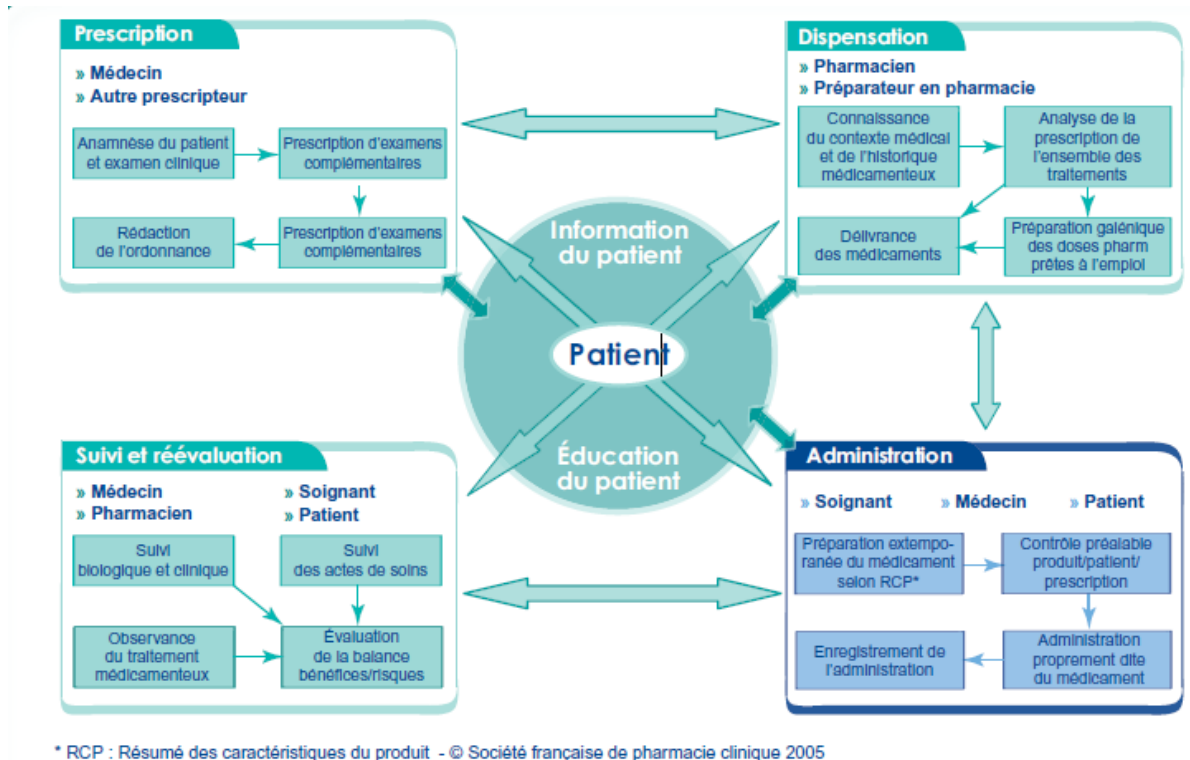


Figure n°1 : Le macro processus du circuit du médicament (1)

1. Sécurité médicamenteuse

a. Au niveau international

En 1999, l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) (2) énonce la règle des 5 Rights (5 R') ou règle des 5 Bon (5 B) qui devient le fil conducteur de la sécurisation de l'administration médicamenteuse : «administrer le bon médicament, à la bonne dose, au bon moment, sur la bonne voie, au bon patient». Ils représentent des objectifs à atteindre, pour lesquels des stratégies sont définies et mises en œuvre.

Fin 2006, l'OMS dans le cadre du programme « High Five » (High 5s) (3, 4) propose notamment à partir des deux solutions suivantes de développer des pratiques standardisées pour l'administration des électrolytes concentrés :

- .: Solution 1 : « la prévention des erreurs de site et de procédure en chirurgie
- .: Solution 2 : « la sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins».

L'objectif général du projet High 5s est de réduire, de façon pérenne et mesurable, des problèmes majeurs liés à la sécurité des patients. Plus précisément, ce projet vise à évaluer la faisabilité et l'impact de solutions standardisées déployées au sein d'établissements volontaires dans les huit pays participants, Australie, Allemagne, Pays Bas, Canada, Etats-Unis, Singapour, République de Trinité-et-Tobago et France, pendant 5 ans.

En 2007, l'OMS cible 3 fois la sécurité du circuit du médicament dans ses 9 solutions pour la sécurité du patient : éviter la confusion liée au nom ou à la présentation du médicament, assurer l'exhaustivité des traitements lors des transitions dans le parcours des patients et maîtriser les solutions concentrées d'électrolytes. Ces trois solutions sont issues du programme «National patient safety goals » de la Joint Commission (5).

Les pratiques organisationnelles requises canadiennes (POR) (6) de 2011 disposent d'un chapitre entier sur l'utilisation des médicaments qui cible les pratiques suivantes : concentrations de médicaments, électrolytes concentrés, formation sur les pompes à perfusion, sécurité liée à l'héparine, sécurité liée aux narcotiques.

b. Au niveau européen

Le projet EUNetPaS (European Union Network for Patient Safety) (7) coordonné en France par la HAS, porte sur l'amélioration de la qualité des soins. Il comprend notamment la création d'un réseau européen sur la sécurité des patients dont un volet porte sur la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. Ils recommandent de sécuriser le circuit du médicament par son informatisation. L'informatique n'assure pas à elle seule le risque zéro. La machine ne peut contrôler qu'en fonction des données qui lui sont fournies à chaque étape. La vigilance de tous reste l'agent majeur de la sécurisation du circuit du médicament (7).

c. Au niveau national

La seconde enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) recense en 2009 (8, 9), 374 événements indésirables graves (EIG) dont 177 sont évitables. Nous reverrons ces résultats plus en détail.

En 2006, la SFAR (10) publie des recommandations visant à prévenir les erreurs médicamenteuses. Ce référentiel recommande entre autres une lecture attentive des ampoules et étiquettes, un choix des médicaments restreint au strict nécessaire, un système de rangement clair et commun à l'ensemble des sites de travail, des voies d'injection clairement identifiées et l'étiquetage systématique des seringues avec le nom de la spécialité et la concentration.

Une étude d'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament a été réalisée par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) (11) sur un panel de 1528 établissements en 2007. À la suite d'accidents graves médiatisés, le Ministère de la santé et des sports a missionné la DGOS

pour élaborer un référentiel de management de la qualité dont le but est d'accroître la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. Le référentiel repose sur l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

2. Généralités sur les erreurs médicamenteuses

D'après le dictionnaire de l'erreur médicamenteuse (EM) de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (12), une EM est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. C'est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'EM est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'EM peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : prescription, dispensation, préparation galénique, stockage, administration. Une EM n'aboutit pas obligatoirement à un dommage pour le patient contrairement à un événement indésirable médicamenteux qui aboutit, par définition, à un dommage lié à l'utilisation d'un médicament, ceci inclut les réactions médicamenteuses indésirables telles que les réactions anaphylactiques et allergiques (13).

Les EM sont une cause d'insécurité pour le circuit du médicament, et donc pour ses acteurs. Des études récentes ont montré l'importance numérique des EM et leurs implications dans le nombre de décès annuels évitables (14). Elles sont fréquentes et évitables, entraînant un réel impact sur la morbi-mortalité (15). Elles surviennent avec une fréquence de 1 à 10% à chaque étape du circuit du médicament : prescription (16, 17), dispensation, reconstitution et administration (18, 19). Nous retrouvons ces quatre étapes sur la figure 1, cette figure décrit les différents acteurs et les grands axes composant chaque étape du circuit du médicament.

En France, la DRESS (Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) a mené une Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins (ENEIS) en 2004 rééditée en 2009. L'enquête de 2009 estime que 6,2 EIG surviennent pour 1000 jours d'hospitalisation (20). Au total, sur 31 663 journées d'hospitalisation observées, 374 EIG ont été identifiés, dont 177 ont été considérés comme évitables (20). Un événement indésirable évitable est défini comme un événement indésirable qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de sa survenue. C'est un axe de travail important d'autant plus que la survenue d'un EIG est responsable du doublement de la durée de séjour (20). Ces EIG sont donc responsables d'une augmentation des lits occupés, ce qui engendre une augmentation du coût de séjour pour le patient et pour la collectivité mais engendre également une augmentation de la charge de travail pour l'équipe soignante. Il est important de cibler les causes de ces EIG afin de réduire leurs incidences. Aux Etats Unis, les EM représentent la quatrième cause EIG (21) déclarés et sont responsables d'environ 7000 décès annuels évitables (22). Nous allons voir par la suite différentes EM existantes.

3. Les erreurs médicamenteuses lors de l'étape de préparation

L'étape de préparation se situe entre la prescription du médicament et son administration. En 1995, les erreurs de prescription étaient décrites comme le type d'erreur provoquant le plus d'EM évitables, elles étaient les plus susceptibles de provoquer un événement indésirable médicamenteux en anesthésie (23, 24). Entre 2005 et 2010, l'étude descriptive de Rivière montrant l'importance des signalements liés aux produits injectables utilisés en anesthésie admet que sur 3374 signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs médicamenteuses, 263 concernent cette catégorie de produits. Dans la majorité des cas (63%), l'étape de survenue des erreurs est l'administration du médicament au patient (25). Ces trois études mettent en évidence une évolution des pratiques, une sécurisation de l'étape de prescription avec l'arrivée des prescriptions informatisées par exemple, ce qui a eu pour conséquence la diminution de la proportion d'erreurs de prescription. D'après l'étude de Rivière, l'étape la plus à risque est celle de l'administration du médicament au patient. Nous verrons par la suite différents outils pour sécuriser cette étape.

L'étape de préparation d'un médicament injectable est source d'erreur, elle comporte 41 étapes (26, 27), chacune à risque. Les EM provoquées par les médicaments injectables résultent fréquemment d'une erreur commise durant la préparation : imprécision dans le calcul des volumes des médicaments, imprécision dans la mesure des volumes, volume et mise en suspension insuffisants durant la dilution mais également la fatigue, la surcharge, l'inexpérience ou l'environnement de travail de l'équipe soignante sont des facteurs d'erreurs (28, 29). L'étude d'Adapa montre un rapport de dépendance fort entre les EM et le fait de préparer une seringue extemporanément (26). Il est

également possible de voir dans l'enquête ENEIS 2009 la répartition des facteurs contributifs des EIG évitables identifiés pendant l'hospitalisation, la « défaillance humaine d'un professionnel » est responsable de plus d'un quart (27,6%) de ces EIG évitables (20). Ceci nous montre à quel point l'étape de préparation est importante et à la fois critique.

a. Erreurs de dose

Les erreurs de dose sont régulièrement présentes lors de la préparation de seringues. Mais qu'est ce qu'une erreur de dose ? D'après la Pharmacopée Européenne, une erreur de dose survient lorsque la dose délivrée est plus ou moins éloignée de 10% de la dose prescrite.

L'erreur de dose peut être due à une défaillance sur une ou plusieurs étapes de ce processus. Jusqu'à la moitié des préparations réalisées par les infirmiers peuvent être en dehors des critères de la Pharmacopée Européenne (26). Une des causes est le stress environnemental dans lequel les seringues sont préparées. Les préparations réalisées dans des conditions stressantes sont moins précises que celles préparées dans un environnement calme (26). Les conditions stressantes peuvent aboutir à une erreur de dose mais également à des erreurs de manipulation aboutissant à une contamination de la préparation.

b. Contaminations

Ils existent différentes formes de contaminations, elles peuvent être microbiologiques, particulaires ou biologiques. Elles ont toutes des sources différentes : l'environnement, le conditionnement primaire, etc. mais le principal

acteur de ces contaminations est l'homme. Il existe un certain nombre de solutions qui permettraient de réduire ces contaminations. Nous allons voir les points clés de ces contaminations.

i. Contaminations microbiennes :

Il a été montré que 0,5% des préparations étudiées sont contaminées par des staphylocoques coagulase négative (30). Le *Staphylococcus epidermidis* est l'un des staphylocoques coagulase négative le plus retrouvé dans les contaminations des produits manufacturés. En effet, c'est un agent commensal de la peau chez pratiquement 100 % des humains. Ces contaminations sont dues à des manipulations ne respectant pas les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) lors de la préparation de solution injectable. La préparation de médicament sous forme injectable devrait être effectuée uniquement dans des conditions adéquates, selon les BPF, permettant d'assurer la stérilité de la préparation injectable. Des formations aux BPF, ainsi que la mise en place de protocole, auraient un effet positif sur la diminution de ces contaminations.

ii. Contaminations particulières :

Carraretto *et al.* (31) montrent que l'ouverture des ampoules est une étape critique lors de l'étape de préparation et qu'il est possible de retrouver des microparticules de verre dans le fond de l'ampoule. Celles-ci vont être aspirées lors de la fabrication des seringues préparées extemporanément (SPE) et injectées aux patients (31). Cependant, la contamination par ces microparticules requière une longue période pour développer une blessure interne et le lieu

d'injection a également son importance. Effectivement, nous pouvons comprendre qu'une injection du médicament, contenant des microparticules, au niveau sanguin n'aura pas le même impact qu'une injection au niveau périurale.

Des études sur animaux ont montré qu'une injection de microparticules de verre pouvait entraîner une silicose pulmonaire et une fibrose nodulaire du foie, de la rate ou de l'intestin grêle. Ces lésions résultent de mécanismes activés par la présence de corps étrangers et d'embolies (32). Les manifestations cliniques sont directement proportionnelles à la charge du contaminant et au temps d'exposition (31).

De plus, les ampoules en verre représentent un risque pour l'équipe soignante, il est effectivement noté que l'ouverture des ampoules est une étape à risque pour ces derniers ; il est possible de se blesser avec les projections de verre, ce qui pourrait entraîner une contamination biologique de la préparation et une blessure du soignant. Ces auteurs recommandent de ne plus utiliser les ampoules en verre. Il existe un certain nombre d'alternatives :

- Les laboratoires pharmaceutiques ont développé des ampoules en plastique pour certains principes actifs, l'éphédrine par exemple. Ce conditionnement sécurise l'étape de préparation et suit les recommandations actuelles. Mais il n'est pas utilisable pour tous les principes actifs, par exemple le diazépam est absorbé par le Polyvinyle Chloride (PVC) (33), ce qui créerait un sous dosage de la solution préparée à l'aide de ce type d'ampoule.

- Une autre solution serait de recourir aux seringues pré-remplies (SPR), elles éradiquent le risque de contamination microparticulaire pour le patient et protègent les soignants du risque de blessure.

- Une manipulation appropriée selon le type d'ampoule, et une information auprès des équipes de soignants concernant le risque lié à l'utilisation des ampoules en verre fabriquées par l'industrie pharmaceutique, seraient également des solutions à mettre en place pour la prévention de ces événements.

- Cependant, contrairement à ce qu'on pourrait penser, l'utilisation de filtres lors de la préparation des seringues ou l'utilisation d'aiguilles plus fines ont été testées par certains auteurs mais les études n'ont démontré aucune protection (31).

iii. Contaminations biologiques :

Ce type de contamination survient lorsque le préparateur se coupe avec une ampoule, comme nous l'avons vu ci dessus, ou se pique avec l'aiguille lors de la préparation, ce qui entraîne une contamination sanguine, par exemple, de la préparation. Dans ce cas, la contamination est visible et la préparation peut être écartée. Cette contamination doit être évitée, essentiellement pour la sécurité de l'équipe soignante. Un environnement calme lors de la préparation permet de réduire le risque de coupure (31) et donc de contamination. C'est un environnement difficile à mettre en place en anesthésie, d'autant plus lorsque la préparation est réalisée dans l'urgence à côté du patient. Afin que les ampoules se cassent plus facilement, il existe des procédés de fabrication qui fragilisent la zone de rupture dans le but de diminuer les risques de blessure. Il en existe deux, ce sont les systèmes VIBRAC (disque de rupture) ou OPC (One Point Cut), une illustration est disponible sur la figure 2. Ces systèmes permettent de réduire la force à produire pour casser l'ampoule, ce qui diminue le nombre de blessures

mais une communication adaptée doit être faite pour profiter pleinement de cet avantage. Toutefois, des accidents sont toujours présents (31).

L'utilisation d'ampoules en plastique ou de SPR apparait comme une solution plus adéquate pour diminuer les contaminations.

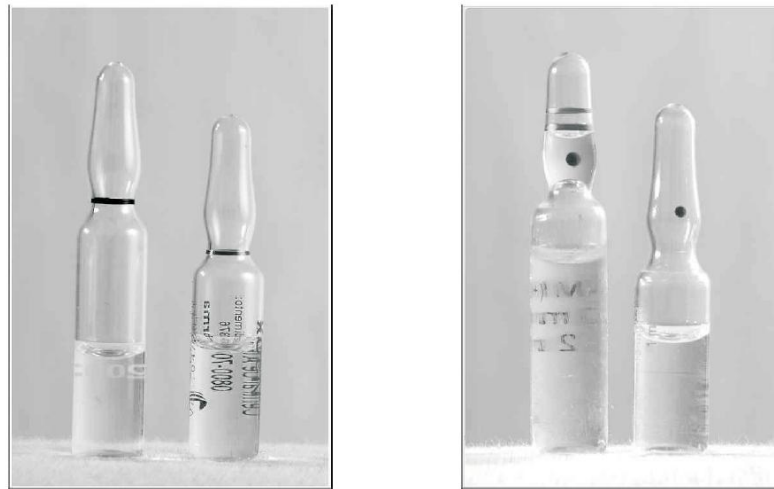


Figure n°2 : Systèmes de rupture pour les ampoules en verres, à gauche le système OPC et à droite le système VIBRAC.

4. Les erreurs médicamenteuses en anesthésie

Les erreurs en anesthésie proviennent à la fois de facteurs liés aux patients, à l'organisation, aux facteurs techniques mais également aux facteurs humains individuels et collectifs (34). Ces dernières sont souvent révélatrices des défaillances de l'organisation d'un système et impliquent évidemment une augmentation des risques pour le patient.

L'erreur médicamenteuse est une des erreurs les plus sensibles pouvant se produire en anesthésie (35). Comme nous pouvons le voir sur la figure 3, ci-dessous, il existe une multitude de combinaisons pouvant aboutir à une erreur médicamenteuse. Pour la modélisation de l'EM, la SFAR a sélectionné deux catégories d'erreur, à savoir les erreurs de reconstitution et les erreurs d'administration. Les erreurs de reconstitution comprennent les erreurs de spécialité, de dilution et d'étiquetage. Les erreurs d'administration incluent les erreurs de seringue, les erreurs de voie d'administration, les erreurs de volume ou de débit, les erreurs de moment d'administration et les erreurs de patient. Le modèle proposé met notamment en évidence que les erreurs de spécialité, de seringue et de voie d'administration résultent de la combinaison d'une erreur de sélection et d'une erreur de contrôle. D'une manière générale, la prévention de ces erreurs implique donc la combinaison de mesures actives de contrôles et de mesures passives destinées à en renforcer l'efficacité et à réduire les possibilités d'erreur.

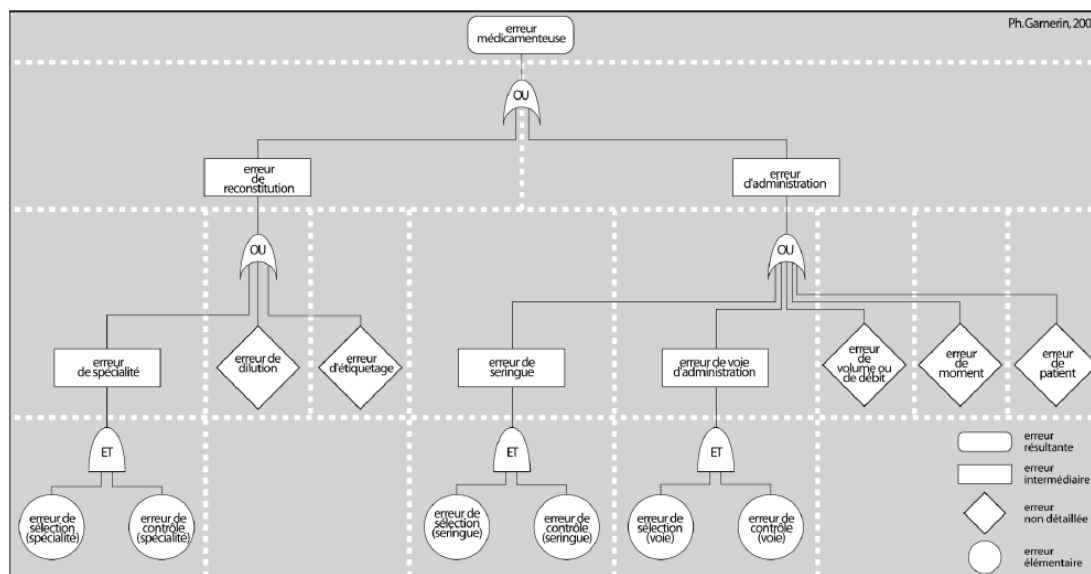


Figure n°3 : Les différentes combinaisons d'erreur conduisant à l'erreur médicamenteuse (36).

Les Français interrogés par sondage, surestiment le risque de complication grave à 21% (37). En effet, le risque de décès totalement imputables à l'anesthésie est évalué à 1/145 000 et celui des décès partiellement imputables à l'anesthésie à 1/21 000 (37). Ce risque est lié aux EM, lors de la réalisation d'une anesthésie, elles surviennent une fois tous les 130 à 900 actes (38, 39). Plus spécifiquement, 50,4% de ces erreurs se produisent lors de la préparation et/ou de l'injection (40) Ces erreurs sont le plus souvent le résultat de la combinaison d'une erreur de sélection des produits ainsi que d'une erreur de contrôle de la molécule et de sa concentration (41).

5. Les médicaments critiques en anesthésie

Tout d'abord, il convient de définir ce que nous appelons critique. Dans ce contexte, c'est la situation dans laquelle ils sont utilisés qui les rend critiques. Ils sont utilisés de façon inopinée, il n'y a pas de prescription avec un plan de prise, les constantes sont modifiées et l'anesthésiste doit prendre une décision au plus vite quant à la prise en charge thérapeutique à mettre en œuvre. Une fois cette décision prise, il doit préparer la seringue pour injecter le médicament, si elle n'est pas déjà prête, puis l'injecter pour rétablir les constantes vitales.

Nous allons voir l'éphédrine et l'atropine en détail car ces deux médicaments représentent des volumes d'utilisation importants en anesthésie et lorsque ce travail a été initié, les SPR existaient uniquement pour ces deux médicaments.

a. Ephédrine 30 mg/10mL

L'éphédrine est une amine sympathomimétique agissant directement sur les récepteurs α et β et indirectement en augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. Comme tout agent sympathomimétique, l'éphédrine stimule le système nerveux central, le système cardiovasculaire, le système respiratoire, et les sphincters digestifs et urinaires. L'éphédrine est également un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) (42).

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les indications inscrites dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de l'éphédrine (42) sont les suivantes :

1. Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale qu'elle soit rachidienne ou péridurale et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical.
2. Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical.

Ces indications mettent en avant le caractère d'urgence dans l'utilisation de ce médicament. Le pronostic vital du patient est engagé et il est nécessaire d'agir vite, d'injecter rapidement le médicament pour éviter les effets néfastes d'une hypotension et pour rétablir les constantes vitales. Pour agir vite, l'équipe soignante prépare extemporanément les seringues d'éphédrine pour les injecter dès que l'hypotension survient. Cette molécule agit très rapidement, l'éphédrine traite l'hypotension en quelques secondes (42).

L'éphédrine est particulièrement utilisée dans les blocs opératoires d'obstétrique, chez la parturiente. L'hypotension maternelle est la complication la plus fréquente des analgésies régionales et des anesthésies loco-régionales. Cette situation devra être rapidement traitée pour éviter une situation de détresse pour le fœtus (43). Heureusement, ces événements ne surviennent pas systématiquement, la SPE n'est donc pas systématiquement utilisée.

b. Atropine 1 mg/5mL

L'atropine est un agent anti-muscarinique, un antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires, affectant par conséquent les récepteurs des glandes exocrines, du muscle lisse, du muscle cardiaque et du système nerveux central (44).

D'après le RCP, les indications inscrites dans l'AMM de l'atropine (44) sont les suivantes :

1. Traitement préopératoire : prévention des réactions vagales (arythmie, bradycardie) associées à l'intubation trachéale et à la manipulation chirurgicale.
2. Réanimation cardio-pulmonaire : traitement des bradycardies sinusales et des blocs auriculo-ventriculaires.
3. En association avec la néostigmine : limitation des effets muscariniques de la néostigmine utilisée après la chirurgie pour la neutralisation des curares non dépolarisants.
4. Antidote spécifique en cas de surdosage d'anticholinestérasiques, d'intoxications aiguës par les organophosphorés (insecticides, gaz neurotoxiques employés comme arme chimique, carbamates) ou les champignons muscariniques.

Ces indications mettent en avant la notion de situation à risque dans lesquelles ce médicament est utilisé. Le pronostic vital du patient est engagé et il est nécessaire d'agir vite, l'atropine traite la bradycardie en 2 à 4 minutes (44) une fois injectée. Ce délai explique, en partie, le fait que les seringues soient préparées extemporanément en anesthésie.

Ce médicament présente également des risques par sa présentation. L'atropine est conditionnée dans des ampoules en verre, il existe un risque de coupure pour le personnel soignant lors de la préparation des SPE (31). L'étape de préparation est une source de risque pour le patient comme pour le soignant mais également source d'erreur, comme nous l'avons vu précédemment.

6. Sécuriser la prise en charge thérapeutique en anesthésie

Nous l'avons vu, un certain nombre de référentiels et/ou de recommandations ont été publiés pour sécuriser la prise en charge thérapeutique du patient. Le circuit de l'anesthésie peut également être sécurisé grâce à ces travaux en plus des recommandations publiées par la SFAR.

La DGOS a publié en février 2012 une circulaire et un guide plus détaillé relatifs au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé. La prise en charge médicamenteuse est une priorité inscrite dans l'ensemble des démarches nationales (tarification à l'activité (T2A), certification, contrat de bon usage des médicaments) (45) et de la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires (HPST) n°2009-879 du 21 juillet 2009. Cette circulaire a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients, sécuriser le processus en réduisant les erreurs évitables à chaque étape, améliorer l'efficacité et l'organisation du circuit tant au niveau des unités de soins que de la pharmacie à usage intérieur, dans l'intérêt du patient et le respect de la réglementation (45). La circulaire définit une liste de douze événements « qui ne devraient jamais arriver », également appelés les « Never events », dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé (46), dont l'un concerne les erreurs d'administration de spécialités utilisées en anesthésie au bloc opératoire (BO). L'administration est la dernière étape du circuit du médicament, autrement dit c'est le dernier maillon de la chaîne pouvant potentiellement concrétiser les EM apparues dans les étapes précédentes. Ce risque est accru en anesthésie en raison de la pharmacologie des produits utilisés et car une grande partie des médicaments administrés aux patients est la conséquence d'une situation imprévue et pouvant engager le pronostic vital du

patient. Nous pouvons donc comprendre pourquoi une erreur d'administration en anesthésie fait partie des douze événements « qui ne devraient jamais arriver ».

La HAS a publié en 2011 un guide : « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments », répondant à une saisine de la DGOS de 2009 qui demande l'adaptation au contexte français d'outils d'autoévaluation et d'amélioration de la sécurité d'administration des médicaments. Dans ce guide, il énonce un certain nombre de fois la règle des 5B ou des 5 right : « administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment ». Ces 5 points sont repris par étape afin d'identifier les actions à risque et proposer des recommandations, par exemple dans le guide, nous pouvons trouver pour le bon médicament : s'assurer de donner au bon patient, le médicament prescrit.

- la prescription doit être rédigée pour le bon patient ; elle est lisible et conforme aux exigences réglementaires.

- prendre le temps de lire de façon attentive l'étiquette, notamment lors des 3 vérifications successives :

- au moment de la collecte du médicament dans le stock du service (armoire, chariot, etc.),
- au moment de la préparation (reconstitution, pilulier),
- et juste avant d'administrer le médicament au patient dans sa chambre.

Chaque « B » est repris de cette façon afin de constituer un outil pédagogique et donc, donner des axes de travail, d'amélioration aux acteurs concernés.

La SFAR a publié en 2006 des recommandations afin de diminuer le nombre d'EM en anesthésie (41). Ce référentiel recommande entre autres une lecture attentive des ampoules et étiquettes, un choix des médicaments restreint au strict nécessaire, un système de rangement clair et commun à l'ensemble des sites de travail, des voies d'injection clairement identifiées et l'étiquetage systématique des seringues avec le nom de la spécialité et de la concentration.

Un an avant la publication de ces recommandations, Rivière a analysé les signalements reçus à l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) liés aux solutés injectables utilisés en anesthésie, de 2005 à 2010. Sur 263 signalements analysés, 61% rapportaient un risque d'erreur médicamenteuse, 29% notifiaient une erreur avérée et 11% étaient relatifs à une erreur médicamenteuse potentielle (25). Dans 84% des cas, une similitude des conditionnements a été mise en cause (25).

Dans le but d'améliorer la lisibilité et la compréhension, une démarche d'harmonisation des étiquetages des solutés injectables a été mise en œuvre par l'AFSSAPS. En parallèle, la norme International Organization for Standardization (ISO) 26 825 : 2008 standardise cette démarche. Elle spécifie les exigences relatives aux étiquettes que les utilisateurs, infirmiers anesthésistes diplômés d'état (IADE) et médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR), apposent sur les seringues de façon à pouvoir identifier leur contenu juste avant de les utiliser pour l'anesthésie. Elle traite de la couleur, de la taille, de l'aspect et des propriétés générales des étiquettes ainsi que des caractéristiques typographiques du texte

donnant le nom du médicament. Toutefois, nous pouvons regretter que l'ISO 26 825 : 2008 ne spécifie aucune exigence quant aux étiquettes apposées sur les seringues par les industriels.

Nous pouvons voir dans l'étude de Rivière l'effet bénéfique de cet étiquetage sur le nombre de signalement sur des produits cibles. Par exemple l'atropine et l'éphédrine sont des produits à risque et fortement concernés par les signalements recensés, l'étiquetage permet de diminuer par deux approximativement le nombre de signalement. McDowell montre en 2010, que les erreurs les plus fréquemment rencontrées portent sur l'étape de préparation mais plus particulièrement sur les étapes de reconstitution et de dilution, les secondes survenant à l'étape d'administration au patient (47). L'utilisation de dispositifs prêts à l'emploi, les seringues pré-remplies par exemple, mis à disposition par les industriels peut apparaître comme une solution. En effet, ce dispositif permet de s'affranchir de l'étape de préparation car les dispositifs prêts à l'emploi sont préparés sur un site industriel puis contrôlés avant d'être vendus aux hôpitaux. Les SPR sont livrées dans un blister assurant leur stérilité. Comme nous l'avons vu précédemment, l'étape de préparation en milieu hospitalier est critique, source d'erreur de dose, de contamination et comme tout acte, elle demande du temps. Lorsque le MAR est seul au cours d'une anesthésie, l'utilisation de SPR apporte un confort non négligeable lorsqu'une situation nécessitant une SPR survient. Le MAR devra simplement sortir la SPR de son blister et retirer l'embout pour pouvoir l'utiliser contrairement à une SPE où toute la seringue serait à préparer. Nous pouvons donc comprendre pourquoi la SFAR recommande de référencer ces dispositifs prêts à l'emploi. Mais ce référencement nécessite au préalable une réflexion des équipes afin de standardiser les procédures (48). Cela passe

inévitablement par un changement de pratique et, par conséquence, par une phase de transition, elle-même à risque (41).

7. Les différents types de Seringues : Seringues Pré-Remplies (SPR), Centralized IntraVenous Additive Services (CIVAS), Seringues Préparées Extemporanees (SPE)

a. Présentation

Les préparations extemporanees représentent une préparation reconstituée au cours d'une opération chirurgicale à l'aide d'une ampoule contenant le principe actif, d'une seringue pour injecter la préparation et, si besoin, d'un agent de dilution pour atteindre la concentration prescrite. C'est un modèle simple à mettre en place et à un coût relativement abordable. Cependant, ce modèle présente quelques failles. Par exemple, une SPE sera, dans la majorité des cas, préparée avant l'opération chirurgicale, sans savoir si elle sera utilisée. Elle est préparée dans le but d'être injectée rapidement si son utilisation devient nécessaire. En cas de non usage, la préparation sera jetée, ce qui, finalement, augmentera le coût réel d'une préparation administrée.

Le procédé CIVAS est particulièrement développé aux Hôpitaux de Genève (49). Nous pourrions le définir comme l'élaboration de médicaments conditionnés en seringues prêtes à l'emploi, fabriqués dans une structure hospitalière répondant aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ce procédé présente de nombreux avantages : notamment une réponse pertinente à l'ensemble des risques et des besoins. Mais, bien évidemment, l'élaboration de ces médicaments en forme prête à l'emploi est une démarche relativement

coûteuse en temps et en ressources. C'est pourquoi, il est indispensable de bien sélectionner les molécules candidates. Par exemple, il est préférable de privilégier les SPR, lorsqu'elles sont fabriquées par les laboratoires pharmaceutiques, ce qui est le cas pour l'atropine et l'éphédrine. Par ces nombreux contrôles qualités, l'industrie pharmaceutique fournit des produits de haute qualité à des prix difficilement atteignables par une production hospitalière. De plus, le procédé CIVAS demande de lourds investissements. Ce processus est une bonne alternative pour des principes actifs qui n'existent pas sous forme de SPR.

Une SPR est une seringue en plastique, plus exactement en propylène-PP, avec une connectique Luer-Lock, contenant un principe actif en solution pré-diluée avec un piston déjà monté et prêt à l'emploi. Ceci évite la reconstitution dans l'urgence à l'hôpital. Cette seringue est présentée dans un conditionnement secondaire qui assure sa stérilité et sa conservation sur plusieurs mois.

En 2003, les SPR d'éphédrine sont mises sur le marché par le laboratoire Aguetant. Il a fallu attendre mai 2013 pour que les SPR d'atropine 1 mg obtiennent l'AMM. Les SPR d'atropine 0,5 mg ont obtenu leur AMM en janvier 2014. De nouveaux produits sont à l'étude et devraient rapidement arriver sur le marché à l'instar de la Phényléphrine qui vient d'être commercialisée. Il est à noter que le site de production des SPR du laboratoire Aguetant est en France, à Lyon – Gerland.

L'utilisation de SPE est nécessaire dans les situations d'urgence auxquelles les infirmiers anesthésistes et médecins anesthésistes font face chaque jour. Les seringues ne sont pas préparées à l'avance pour tous les médicaments injectables mais uniquement pour ceux dont l'administration immédiate est nécessaire, lors d'une situation d'urgence telle que l'hypotension, que l'on traite avec l'éphédrine et

la phényléphrine ; la bradycardie avec l'atropine ; l'adrénaline pour les chocs anaphylactiques ou les arrêts cardiovasculaires, etc. Face à ces situations, leurs préparations deviennent obligatoires, pour garantir une rapidité d'action. Cependant nous avons vu que cela peut être source de risques et d'erreurs.

b. Avantages / Inconvénients

	Avantages	Inconvénients
Seringue Préparée extemporanément (SEP)	Prix peu élevé Nombreuses possibilités de dilution	Gaspillage ; Risque d'erreur accru ; Conservation courte ; Contamination biologique et par des microparticules de verres (31)
Centralized IntraVenous Additives Service (CIVAS)	Conservation Production en fonction des besoins	Investissement important
Seringue Pré-Remplie (SPR)	Prête à l'emploi Conservation en cas de non usage Rapidité d'utilisation Aucun gaspillage lors d'une utilisation correcte	Prix élevé Volume de stockage

Tableau n°1 : Avantages et inconvénients des différents types de seringues : SPE, SPR et CIVAS.

c. Gaspillage

Le gaspillage a un impact économique sur le prix réel d'une SPE injectée. Pour illustrer ceci, prenons un exemple, si sur 10 SPE, une seule est injectée, alors cette SPE injectée coûtera 10 fois plus cher car son prix réel intégrera les 9 SPE non administrées mais tout de même préparées.

L'incidence de ce gaspillage en anesthésie est très forte d'après la littérature, Gillerman et Browning ont montré que 40 à 70% des six médicaments les plus utilisés en anesthésie sont gaspillés (50). Cela représente plus de 25% du budget en anesthésiques de la pharmacie de leur hôpital. Or, des produits comme l'atropine et l'éphédrine sont fréquemment reconstitués sans être administrés comme nous l'avons vu. De plus, l'éphédrine fait partie des six médicaments représentant 75% du gaspillage total en anesthésie (51). Ces deux médicaments, atropine et éphédrine, sont potentiellement un axe d'amélioration pour diminuer le gaspillage dans un hôpital.

8. Etudes pharmaco-économiques

Cette partie est très largement inspirée du « guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé » écrit par le collège des économistes de la santé (CES) (52) et du « guide pratique de l'évaluation économique du médicament » (53).

a. Définition

L'évaluation économique des programmes de santé se définit comme une analyse comparative des coûts et des conséquences respectives de plusieurs stratégies diagnostiques ou thérapeutiques concurrentes. Schématiquement, l'évaluation peut avoir deux objectifs distincts :

- estimer le bilan économique net ou « surplus social net ».
- permettre de choisir parmi plusieurs stratégies, celles qui auront une efficacité médicale maximale pour un budget défini, ou bien un coût minimal à efficacité équivalente. Nous allons voir plus en détails ce deuxième objectif.

Ces outils sont connus des industriels depuis de nombreuses années mais leur application en santé publique a commencé au début des années soixante pour se développer rapidement à partir de 1970 sous la pression des contraintes budgétaires qui imposaient, et imposent de plus en plus, un effort de rationalisation des dépenses de santé.

Dans cet axe de rationalisation des dépenses de santé, le « service médical rendu » (SMR) est un indicateur économique important comparant deux choix thérapeutiques. Dans le cadre de l'appréciation du SMR, l'objectif est de

démontrer que le produit est cliniquement et économiquement efficient, c'est-à-dire que son utilisation apporte d'une part un bénéfice médical réel pour les patients et permet d'autre part une dépense optimale des ressources à la santé des patients. Pour cela, le SMR prend en compte plusieurs aspects :

- la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué
- des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée : (Efficacités et effets indésirables ; Place dans la stratégie thérapeutique et l'existence d'alternatives thérapeutiques ; Intérêt pour la santé publique).

En fonction de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR (Service médical rendu) majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un instant donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation peut se modifier, notamment lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent (54).

L'objectif général des méthodes d'évaluation économique des programmes médicaux est de permettre une comparaison de plusieurs options stratégiques d'un point de vue économique. Ces analyses ont en commun de mettre en balance les coûts et les conséquences des programmes étudiés. En revanche, elles diffèrent par le mode de valorisation de ces coûts et de ces conséquences et par les critères utilisés pour comparer les stratégies évaluées.

Les coûts et les conséquences des programmes médicaux constituent les objets de l'analyse économique. Les coûts utilisés dans les programmes médicaux sont des **coûts d'opportunité**. Ils représentent l'ensemble des ressources consommées par le programme médical et qui, du fait de leur immobilisation, ne sont plus disponibles pour une autre utilisation. Les conséquences quant à elles peuvent être médicales, directes, indirectes et non médicales.

Les coûts d'opportunités peuvent être divisés en 3 coûts : directs, indirects et intangibles. **Les coûts directs** correspondent à l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables au programme. **Les coûts indirects** correspondent à la perte de productivité liée au temps de travail du patient, de son entourage, etc. mais aussi à la perte de production et à la perte de vies humaines. Le CES propose deux façons de mesurer la valeur de la vie humaine : selon l'approche dite du capital humain, par le calcul du revenu *per capita* actualisé sur l'espérance de vie de la population française, et selon l'approche de la théorie du bien-être, par la valorisation faite par les individus des années de vie gagnées.

Les coûts intangibles correspondent aux coûts humains et psychologiques, ils sont liés de manière générale à toutes les pertes de bien être et de qualité de vie vécue par le patient. L'OMS définit la qualité de vie comme la perception par les individus de leur état de vie, dans le contexte culturel et dans le système de valeurs dans lequel ils vivent, relativement à leurs espérances, standards et intérêts.

b. Méthodes d'évaluation économique

Dans le guide pratique de l'évaluation économique du médicament, sont décrites trois méthodes d'évaluation économique des programmes de santé : l'analyse des coûts, l'analyse coût-efficacité et l'analyse coût-bénéfice. Ces méthodes diffèrent les unes des autres par leurs objectifs spécifiques, leurs contextes de mise en œuvre respectifs et les indicateurs économiques et médicaux qu'elles utilisent. Nous allons voir plus précisément les études de minimisation des coûts intégrées dans l'analyse des coûts.

- **l'analyse des coûts** consiste, dans un premier temps, à identifier pour chaque stratégie possible, toutes les ressources qui génèrent des coûts directs, indirects et/ou intangibles. Dans un deuxième temps, elle consiste à mesurer ou estimer ces coûts de façon à pouvoir calculer un coût global de chaque option stratégique. Une des études possibles, et c'est celle qui nous intéresse, est la minimisation des coûts. Elle peut être utilement mise en œuvre lorsque les stratégies comparées ne diffèrent que par leurs coûts respectifs et que leurs conséquences sont identiques. Si ces conditions sont réunies, l'analyse consiste à identifier la stratégie la moins chère pour aboutir à un même résultat. Ainsi, la minimisation des coûts permettra l'évaluation comparative de deux produits dont l'efficacité clinique et les effets secondaires sont identiques. Certains nient l'existence des études de minimisation des coûts au vu des hypothèses qu'elles impliquent (même utilité, même efficacité, etc.) car elles ne sont jamais réunies dans la réalité. C'est un argument concevable, comment deux formes différentes contenant le même principe actif peuvent avoir les mêmes conséquences (efficacité, taux d'EM associé à la forme, etc.) ? Il est parfois

nécessaire de simplifier le modèle en sélectionnant les critères à étudier pour aboutir à des résultats.

- **l'analyse coût-efficacité** est employée quand on souhaite déterminer la stratégie qui dégagera le bénéfice médical maximal dans un cadre budgétaire fixé, c'est-à-dire de déterminer la stratégie qui permettra d'atteindre un objectif médical donné au moindre coût. L'efficacité est mesurée par un indicateur de résultat clinique ou un indicateur objectif d'état de santé.

- **l'analyse coût-bénéfice** a pour objectif de déterminer si un programme médical dégage un bénéfice social net pour la société. Elle cherche à définir le niveau optimal du budget qu'il faudrait consacrer à un programme donné. Mais pour cela il faudrait estimer le prix de la vie humaine ou « capital humain », c'est ce qui rend l'utilisation de cette analyse délicate et difficile d'un point de vue éthique. Toutefois, elle peut constituer une solution méthodologique dans les situations où le bénéfice du programme ne porte pas principalement sur le nombre de vies, ou d'années de vie, sauvées.

c. Littérature : Etudes pharmaco-économiques

D'autres établissements de santé ont réalisé des études pharmaco-économiques dans le but d'étudier l'impact financier du référencement des SPR d'éphédrine ou plus récemment de l'atropine. Le tableau 2 synthétise les données disponibles à ce jour.

Centre	Description de l'étude	Médicament concerné	Principaux résultats
Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Dijon (55)	Deux stratégies pour l'utilisation d'ampoule : la stratégie 1 (S1 : 1 ampoule par patient) et la stratégie 2 (S2 : 1 ampoule par bloc). Les consommations en éphédrine ont été relevées sur deux périodes de 14 jours : P1 avec SPE selon S1 ou S2 et P2 avec usage de SPR.	Ephédrine	Le coût unitaire d'une SPE (temps de préparation infirmier compris) a été évalué à 1,65€ versus 3,57€ pour une SPR. L'utilisation de SPR a permis une diminution du coût par patient de 72 % dans les blocs fonctionnant selon S1 (1,69€ vs 0,47€/patient), et de 42 % dans les blocs fonctionnant selon S2 (0,78€ vs 0,46€/patient).
Hospices Civils de Lyon (HCL) (56)	Etude multisite, rétrospective, observationnelle conduite sur les CHU de Lyon avec une activité chirurgicale et/ou interventionnelle. Les données d'administration d'atropine/éphédrine ont été croisées avec les données de consommation de ces médicaments.	Ephédrine et Atropine	Le surcoût annuel qui serait associé au référencement des SPR a été estimé pour : - l'atropine à 1mg/5ml à 14 279 euros pour 4 964 patients traités en 2013. - l'éphédrine à 30mg/10ml à 51 567 euros pour 19 422 patients traités en 2013.
CHU Marseille (57)	Calcul de la consommation et du coût de l'utilisation d'éphédrine sur deux périodes de 14 jours : ampoules durant la première période (P1) versus SPR durant la seconde période (P2).	Ephédrine	Au total, 113 parturientes ont été prises en charge pendant les 2 périodes, 155 ampoules ont été consommées durant P1 versus 45 SPR durant P2. Le coût était de 3,1€ durant P1 versus 2,6€ durant P2, soit une économie de 0,5€ par parturiente avec les SPR.
CHU Poitiers(58)	Le coût des SPE d'atropine à partir de	Atropine	En 2010, 7 835 SPE d'atropine ont été

	2 ampoules de 0,25mg/ml a été estimé rétrospectivement sur l'année 2010. Puis situation transposée à l'utilisation de SPR pour estimer le coût annuel.		préparées. Seulement 1 223 seringues ont été utilisées. Ce qui représente un coût de 6 503,2€, versus 4 280,5€ avec les SPR pour l'année 2010, soit une économie de 34, 2%
CH Chambéry(59)	Les SPE d'atropine sont préparées pour chaque salle d'opération ouverte. L'objectif de cette étude est de comparer le coût d'utilisation des SPE versus SPR.	Atropine	L'utilisation de SPR entraine un surcoût par rapport aux SPE : 3 860€ versus 1 851,6€ (estimation du coût annuel).

Tableau n°2 : Résumé des études pharmaco-économiques sur les SPR d'éphédrine et/ou d'atropine en anesthésie.

Tous les centres listés dans le tableau 2 ont analysé leurs coûts par une étude de minimisation des coûts. C'est-à-dire qu'ils ont émis l'hypothèse que les SPR et les SPE ont la même efficacité thérapeutique, les mêmes conséquences (EM, effet indésirable, ...) et seul les coûts directs sont pris en compte.

Au niveau des particularités, seul le CHU de Dijon prend en compte le temps infirmier comme coût direct. C'est un critère qui a une forte influence sur la faisabilité du référencement, au point d'entraîner une inversion des résultats lorsque le temps infirmier (0,62€ par seringue) n'est pas pris en compte. C'est-à-dire que l'économie réalisée grâce au SPR n'est plus observée lorsque le temps infirmier n'est plus pris en compte dans les coûts directs.

Suite aux résultats des études menées, le CHU de Dijon et de Marseille ont référencé les SPR d'éphédrine. Le CHU de Poitiers a référencé les SPR d'atropine alors que le CH de Chambéry conclut à un surcoût lié au référencement des SPR d'atropine. Les HCL concluent également à un surcoût lié à l'utilisation des SPR d'éphédrine et d'atropine. Chaque étude est conçue différemment mais

surtout, les pratiques sont hétérogènes d'un établissement à un autre, ce qui crée une forte hétérogénéité dans les résultats.

9. Référencement des SPR au CHU de Grenoble

Le choix du référencement est pluridisciplinaire. Le pharmacien a un rôle dans la sécurisation thérapeutique et est apte à réaliser une évaluation médico économique des médicaments et dispositifs médicaux. Les MAR choisissent et prescrivent la thérapeutique, les utilisateurs (IADE et MAR) utilisent et manipulent les médicaments et les dispositifs médicaux, il est indispensable de les intégrer dans la discussion d'un nouveau référencement pour répondre à leurs besoins et procéder à une meilleure transition lors de l'ajout d'une nouvelle référence au livret thérapeutique. Par ailleurs, la gestion même d'une nouvelle référence au livret représente un coût supplémentaire. Les surcoûts importants doivent être justifiés au niveau de la direction de la Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux (COMEDIMS) de l'établissement.

Les évaluations présentes dans la littérature sont hétérogènes de par leurs méthodes et leurs résultats. Dans ce contexte, il était important de se poser la question du référencement des SPR à un niveau local, au CHU de Grenoble. Une étude était nécessaire pour évaluer nos pratiques, les surcoûts ou les économies engendrés par ce référencement ainsi que la faisabilité du stockage de ces nouvelles références. Nous avons choisi de mettre en place une étude de minimisation des coûts pour étudier la différence de coûts entre l'utilisation des SPE ou l'utilisation de SPR.

Notre étude : objectifs

Objectif principal : déterminer la faisabilité de référencer des seringues pré remplies d'éphédrine et d'atropine 1 mg au CHU de Grenoble

- En termes de coût
- En termes de stockage

Objectifs secondaires :

- 1- Déterminer le potentiel d'économies à partir des taux de seringues jetées par bloc et le prix des SPR du commerce
- 2- Déterminer les dotations par bloc et le volume de stockage par bloc

PARTIE 2 – ETUDE

Impact économique et faisabilité du référencement des seringues pré-remplies d'Ephédrine et Atropine en anesthésie au CHU de Grenoble

RESUME

Objectif. Déterminer l'intérêt et la faisabilité du référencement des seringues pré-remplies (SPR) d'éphédrine et d'atropine dans l'ensemble des blocs opératoires (BO) en termes de coût direct ainsi qu'en termes de stockage, par rapport aux seringues préparées extemporanément (SPE).

Type d'étude. Etude prospective observationnelle monocentrique

Matériel et méthodes. Audit réalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHUG) (2 200 lits, 30 418 actes d'anesthésie par an en 2014). Recueil des données sur une période de 10 jours, par un intervenant externe au service d'anesthésie : nombre de seringues d'éphédrine et d'atropine préparées, administrées ou jetées par jour au BO. La consommation annuelle d'ampoules, les coûts relatifs à la préparation des SPE et les prix d'achat des SPR ont été fournis par la pharmacie. L'analyse économique repose sur une comparaison de deux scénarii : utilisation uniquement des SPE au BO (100% SPE) versus utilisation uniquement des SPR au BO (100% SPR). Nous avons également réalisé une analyse de seuil pour cibler les secteurs ayant le taux le plus important de gaspillage et qui bénéficieraient davantage du référencement des SPR. La dotation d'éphédrine et d'atropine dans les chariots d'anesthésie a également été déterminée pour évaluer la faisabilité du stockage.

Résultats. L'audit a concerné 223 patients. Scénario 100% SPE : 33,3% des SPE d'éphédrine et 83% des SPE d'atropine ont été préparées mais non injectées. Ce qui représente un coût de gaspillage annuel de 6 675 € pour l'éphédrine et de 6 024 € pour l'atropine. Le scénario 100% SPR induit un surcoût annuel de 24 979 € pour l'éphédrine et de 2 646 € pour l'atropine par rapport au scénario 100% SPE. Nous pouvons stocker environ deux SPR d'éphédrine et d'atropine par chariot d'anesthésie, ce qui paraît adapté pour une intervention chirurgicale.

Conclusion. Au vu des résultats et des discussions menées avec les anesthésistes, il a été convenu que les SPR d'atropine 1mg seraient référencées dans l'ensemble des secteurs d'anesthésie. Nous avons considéré qu'un surcoût de 2 646 € était négligeable par rapport au gain en sécurité apporté par ce référencement. La dotation d'atropine dans les chariots d'anesthésie a été déterminée à environ deux SPR par chariot d'anesthésie. La dotation et le volume représentés par les SPR dans les chariots d'anesthésies ne sont pas un obstacle au référencement.

INTRODUCTION

Avec la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) en 2007, la mesure de l'activité et l'évaluation des coûts dans les établissements hospitaliers restent des sujets d'actualité et poussent à la réflexion afin de freiner l'évolution des dépenses. En anesthésie, les dépenses médicamenteuses sont accessibles à des mesures d'économie sans compromettre la sécurité des soins.

L'utilisation en urgence et souvent imprévisible de l'éphédrine (1) et de l'atropine (2) en anesthésie amène les infirmiers anesthésistes ou les médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR) à préparer à l'avance des seringues (Seringues Préparées Extemporaneément ou SPE) avant chaque intervention chirurgicale. Cette pratique est à l'origine d'erreurs médicamenteuses (EM), de défaut d'asepsie et d'un surcoût par gaspillage dû aux seringues préparées non injectées (3).

Depuis 2003 pour l'éphédrine et 2014 pour l'atropine 1 mg, une nouvelle présentation est mise sur le marché par le laboratoire Aguetant, la seringue pré-remplie (SPR). Cette seringue en polypropylène-PP avec une connectique luer-lock, contenue dans un emballage assurant sa stérilité, présente de nombreux avantages (4). Elle met à disposition le médicament sous forme prête à l'emploi, avec une durée de conservation plus longue, elle réduit le risque d'EM (5) et de contamination (6) mais à un prix unitaire plus élevé. Par ces nombreux avantages, l'utilisation de SPR s'intègre dans le cadre des recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) concernant l'hygiène et la prévention des EM en anesthésie (7, 8).

Plusieurs études portant sur l'intérêt économique des SPR d'éphédrine et plus récemment d'atropine ont déjà été menées au sein de divers établissements hospitaliers : CHU de Dijon (9), Marseille (3), Poitiers (10), Centre Hospitalier de Chambéry (11), les Hospices Civils de Lyon (12). Les résultats sont très variables, car les pratiques varient d'un établissement à un autre et les prix d'achat sont également différents, ce qui rend nécessaire d'étudier l'intérêt du référencement de ces SPR pour chaque hôpital.

L'objectif de cette étude était de déterminer la faisabilité du référencement des SPR d'éphédrine et d'atropine 1 mg au CHU de Grenoble, en termes de coût ainsi qu'en termes de stockage, par rapport à la présentation habituelle en ampoule de 30mg dans 10 ml pour l'éphédrine et de 0.5 mg dans 1 ml pour l'atropine.

PATIENTS ET METHODE

a. Recueil des données

Un audit de pratique a été mené dans les sept secteurs d'anesthésie du CHU de Grenoble (2200 lits, 30 418 anesthésies en bloc opératoire (BO) en 2014) : obstétrique, gynécologie, pédiatrie et leur Salle de Surveillance Post Interventionnelle (SSPI), (Hôpital Couple Enfant - HCE) ; neurochirurgie, orthopédie, ophtalmologie, chirurgie maxillo-faciale et de la main (Tête et Cou et Chirurgie Réparatrice - TCCR), urologie et digestif (URODIG) ; cardiaque, vasculaire, thoracique (CVT) ; urgences ; orthopédie/traumatologie ambulatoires et leur SSPI et les SSPI de TCCR, URODIG, CVT et urgences, soit 15 BO et 5 SSPI. Cet audit a été réalisé sur une période de 10 jours en août 2014 par un intervenant externe au service d'anesthésie, étudiant en 5ème année de pharmacie. La fiche de recueil se présentait sous forme d'un questionnaire (Annexe 1) adressé à l'infirmier anesthésiste diplômé d'état (IADE) référent, en fin de journée, lors du passage de l'étudiant aux BO et en SSPI. Chaque BO et SSPI ont été audités deux fois sur cette période.

Le nombre d'interventions réalisées au cours de la journée, de seringues préparées et administrées par jour dans le BO audité ont été recueillis, afin de déterminer le pourcentage de seringues inutilisées et jetées sur la période de l'audit.

La dotation d'éphédrine et d'atropine dans les chariots d'anesthésie de chaque BO a été recueillie, pour évaluer la faisabilité du stockage des SPR.

En parallèle, nous avons extrait de la base de données de la pharmacie la consommation annuelle d'ampoules d'éphédrine et d'atropine des secteurs d'anesthésie concernés afin d'estimer les coûts annuels.

Lors de cet audit, nous avons interrogé les IADE et les MAR sur l'utilisation des étiquettes de couleur conforme à la norme ISO 26 825 pour savoir si elles étaient utilisées. La norme ISO 26 825 permet l'harmonisation des étiquetages des solutés injectables. Elle traite de la couleur, de la taille, de l'aspect et des propriétés générales des étiquettes ainsi que des caractéristiques typographiques du texte donnant le nom du médicament.

b. Scénarios et analyse envisagés

Une SPE est obligatoirement jetée en fin de journée si elle n'a pas été utilisée.

Une SPR non utilisée restée dans son blister intact peut être remise en stock (pas de gaspillage).

Deux scénarios sont envisagés pour l'analyse des coûts annuels :

1- 100% SPE : situation actuelle, toutes les seringues préparées et injectées ou non aux patients sont des SPE.

2- 100% SPR : situation évaluée, toutes les seringues injectées aux patients sont des SPR. Le nombre de SPR comptabilisées dans ce scénario correspondant au nombre de SPE injectées dans le scénario 100% SPE, nous ne comptabilisons pas les SPE inutilisées.

Nous avons également réalisé une analyse de seuil. Elle permet de définir le pourcentage de SPE gaspillées à partir duquel le référencement des SPR commence à être économiquement intéressant, c'est-à-dire qui n'engendre aucun

surcoût. Cette analyse a consisté à déterminer par produit le pourcentage de SPE inutilisées permettant le référencement des SPR, il correspond à notre seuil. Nous l'avons calculé de la façon suivante :

$$\text{Seuil} = 1 - (\text{Prix d'une SPE} / \text{Prix d'une SPR}) \times 100.$$

Dans un deuxième temps, nous avons sélectionné les BO permettant d'obtenir un pourcentage moyen de seringues jetées le plus proche de notre seuil.

L'éphédrine et l'atropine ont été étudiées indépendamment tout au long de l'étude.

c. Evaluation des coûts

La préparation d'une SPE comprend l'utilisation d'une ampoule d'éphédrine 30 mg/ 10 ml ou de deux ampoules d'atropine 0,5 mg/1 ml diluées dans une solution de chlorure de sodium 0,9 % dans une seringue 3 pièces luer lock de 10 ml pour l'éphédrine et de 5 ml pour l'atropine. Nous avons choisi d'évaluer le coût d'une SPE préparée avec deux ampoules d'atropine 0.5 mg/1 ml soit 1 mg d'atropine, ce qui représente la posologie maximale et la situation la plus fréquente. Le coût exact d'une SPE était calculé en fonction du prix d'achat unitaire toutes taxes comprises (TTC) des matières premières et du matériel nécessaire à sa préparation. Les prix d'achat ont été obtenus en 2014 par la pharmacie du CHU de Grenoble. Nous avons jugé non pertinent de prendre en compte le temps infirmier. Le prix déterminé pour une SPE est de 1,044 € pour l'éphédrine et 0,636 € pour l'atropine (Tableau 3).

	Ephédrine	Atropine
Ampoule pour solution inj (€)	0.817	0.173 (X2)
Seringue 3 pièces luer-lock (€)	0.079 (10ml)	0.072(5ml)
Aiguille hypodermique 18G (€)	0.011	0.011
Etiquette d'identification (€)	0.021	0.021
Chlorure de Sodium 0.09%, amp. sol inj (€)	/	0.070
Compresse non tissée stérile (€)	0.116	0.116
Prix SPE (€)	1.044	0.636

Tableau n°3 : Détails des prix TTC des consommables d'une seringue préparée extemporanément d'éphédrine ou d'atropine.

Le coût d'une SPR d'atropine 1 mg et d'éphédrine utilisée pour ces scénarios est respectivement de 5,105 € et 3,500 € selon les données du marché en 2014.

RESULTATS

a. Résultats globaux

Durant la période de l'audit, 223 patients ont été pris en charge. Soixante douze seringues d'éphédrine ont été préparées pour l'ensemble des patients. Sur ces 72 SPE, 48 soit 66.6% ont été injectées au patient et 33,3% de SPE ont été jetées en fin de journée, par conséquent elles ont été gaspillées. Quant à l'atropine, 88 SPE ont été utilisées et seulement 15, soit 17% ont été administrées au patient, soit 83% de SPE gaspillées. Les résultats détaillés par secteur sont fournis dans le tableau 4.

La consommation annuelle d'éphédrine 30 mg/10ml et d'atropine 0,5 mg/1ml était respectivement de 19 200 ampoules et de 22 825 ampoules pour les sept secteurs en 2013.

Secteurs	Patients (n)	Ephédrine			Atropine		
		Seringues préparées (n)	Seringues non utilisées (n)	(%)	Seringues préparées (n)	Seringues non utilisées (n)	(%)
TCCR	46	21	5	23,8	28	20	71,4
URODIG	24	13	2	15,4	8	7	87,5
CVT	18	16	5	31,3	20	15	75,0
HCE	55	8	2	25,0	18	18	100,0
SSPI	63	4	3	75,0	3	3	100,0
URGENCE	6	5	4	80,0	8	8	100,0
Ortho ambu	11	5	3	60,0	3	2	66,7
Total	223	72	24	33,3	88	73	83,0

Tableau n°4: Détails pour les SPE du nombre de patients, de seringues préparées et du pourcentage de seringues non utilisées en fonction du produit : Ephédrine ou Atropine et par secteur : TCCR, URODIG, CVT, HCE (dont sa SSPI), SSPI, Urgences et Ortho ambulatoire (dont sa SSPI).

b. Résultats par scénario

o 100% SPE

D'après les consommations extraites par la pharmacie, l'estimation du coût annuel est de 20 045 € pour l'utilisation des SPE d'éphédrine et de 7 258 € pour celles d'atropine dans l'ensemble des secteurs audités. La part de SPE gaspillées (éphédrine : 33,3%, atropine : 83%) est de 6 675 € pour l'éphédrine et de 6 024 € pour l'atropine, soit au total, 12 699 € gaspillés.

- **100% SPR**

Dans la situation évaluée (switch complet SPE vers SPR), l'estimation du coût annuel pour l'utilisation de SPR d'éphédrine dans l'ensemble des secteurs est de 45 024 €, ce qui représente un surcoût de 24 979 €. L'estimation du coût annuel est de 9 904 € pour l'atropine soit un surcoût de 2 646 € par rapport à l'utilisation de SPE, soit au total un surcoût de 27 625 €.

- **Analyse de seuil**

Le seuil a été calculé avec la formule suivante, seuil = $1 - (\text{Prix d'une SPE} / \text{Prix d'une SPR}) \times 100$. Nous obtenons un seuil de 70,2% pour l'éphédrine et de 87,6% pour l'atropine.

Les secteurs qui jettent le plus de SPE d'éphédrine sont également ceux qui nous permettent d'atteindre notre seuil de 70,2%, ce sont le secteur des urgences, les SSPI et l'orthopédie ambulatoire, avec une moyenne de 71,4% de SPE gaspillées, contre 33,3% pour l'ensemble des BO. Si les SPR étaient référencées sur ces secteurs, le coût annuel d'éphédrine (SPE et SPR) serait d'approximativement de 19 875 € pour l'ensemble des secteurs, soit une différence non significative avec le scénario 100% SPE. Mais ce référencement permettrait de ne pas jeter 2 665 SPE par an, valorisées à 2 780 €.

Les secteurs qui gaspillent le plus de SPE d'atropine sont également ceux qui nous permettent d'atteindre notre seuil de 87,6%, ce sont les BO de URODIG, CVT, HCE, SSPI et les urgences. Pour ces 5 secteurs nous atteignons en moyenne 89,5% de SPE gaspillées. Si les SPR étaient référencées uniquement dans ces 5 secteurs, le coût annuel pour l'ensemble des secteurs serait de 6 670

€, soit un gain de 587 € par rapport au scénario 100% SPE. Ce référencement permettrait de ne pas jeter 5 705 SPE par an, valorisées à 3 630 €.

c. Dotation

Nous avons également évalué la dotation par chariot d'anesthésie et par service. Il y a en moyenne 7 ampoules d'éphédrine et 12 ampoules d'atropine par chariot d'anesthésie. En parallèle, nous avons déterminé qu'une SPR équivalait en taille à 3 ampoules d'éphédrine et 6 ampoules d'atropine. En somme, nous pouvons placer environ deux SPR d'éphédrine et d'atropine par chariot d'anesthésie au même emplacement.

d. Etiquette ISO 26 825

Lors de l'audit, nous avons pu constater que les étiquettes mises à disposition étaient systématiquement utilisées sur les SPE.

DISCUSSION

Les résultats de notre étude nous permettent d'estimer un surcoût annuel de 24 979 € pour l'éphédrine et de 2 646 € pour l'atropine en cas de référencement des SPR pour l'ensemble des BO. Malgré les nombreux avantages que possèdent les SPR : sécurité (EM, contamination, ...), environnementaux (réduction des déchets), il est difficilement concevable de multiplier par deux le budget de l'éphédrine pour référencer cette nouvelle forme pharmaceutique, 45 024 € avec les SPR contre 20 045 € avec les SPE. Ces résultats sont similaires avec ceux de l'équipe de Gadot *et al.* (13) qui a conclu à un surcoût global non négligeable de 60 000 € lors de l'utilisation des SPR d'éphédrine dans son établissement de santé.

Pour l'atropine, la différence de coût entraînée suite au référencement des SPR, dans l'ensemble des secteurs d'anesthésie est moindre, 9 904 € avec les SPR contre 7 258 € avec les SPE, soit un surcoût estimé de 2 646 €. Au vu de ces résultats et des discussions menées avec les anesthésistes, il est envisageable de référencer les SPR d'atropine 1mg dans l'ensemble des secteurs d'anesthésie. Nous avons considéré qu'un surcoût de 2 646 € était négligeable par rapport au gain en sécurité apporté par ce référencement.

Cependant, certaines équipes ont montré qu'une économie peut être réalisée avec les SPR. L'équipe de Crégut-Corbaton *et al.* (9) a conclu à une réduction des coûts de 2 830 € par an au sein des blocs de la maternité, soit 1,22 € par SPR injectée et de 2 760 € par an au sein des autres blocs, soit 0,32 € par SPR injectée. Cette réduction des coûts importante doit être balancée par le fait qu'ils intègrent le temps de préparation infirmier (0,62 €) au prix de la SPE. Sans

cette valorisation du temps de préparation infirmier, la tendance s'inverse pour les blocs chirurgicaux et le gain est approximativement divisé par deux pour les blocs de la maternité. De plus, les pratiques exercées sont différentes de celles du CHU de Grenoble, ils préparent une SPE systématiquement par patiente à la maternité et celle-ci est jetée en fin d'opération si elle n'a pas été utilisée alors qu'au CHU de Grenoble la SPE est conservée dans le BO pour la patiente suivante et jetée en fin de journée si elle n'est pas administrée. Les résultats obtenus par l'étude de Bellefleur *et al.* (3) montrent également un avantage économique à référencer les SPR. Il concluait à une réduction des coûts de l'anesthésie (0,5 € par SPR) au sein de la maternité grâce à l'utilisation de SPR d'éphédrine. De manière générale, sur ces trois études, il y a un avantage économique à référencer les SPR dans le secteur obstétrical, alors que nous avons un surcoût dans les autres blocs.

Au CHU de Grenoble, le secteur HCE, comprenant les blocs de gynécologie, obstétrique, pédiatrie et leur SSPI, utilise 75% de ses SPE d'éphédrine. Ceci est en partie dû à l'adaptation de leurs pratiques à leurs utilisations. Dans ces BO, les IADE préparent le matériel nécessaire à la constitution d'une SPE mais ne cassent pas l'ampoule d'éphédrine, excepté si le MAR ou l'IADE juge la situation à risque. Ces résultats ne permettent pas de conclure à un avantage économique lors du référencement des SPR d'éphédrine. Cette pratique n'est pas adaptée à l'atropine. En effet la pharmacocinétique de l'atropine est différente de celle de l'éphédrine, après une administration intraveineuse d'atropine, le pic d'augmentation de la fréquence cardiaque est atteint dans un délai de 2 à 4 minutes (2) et le personnel soignant ne veut pas ajouter à ce délai le temps de préparation de la SPE. Par conséquent, l'HCE est

un grand consommateur de SPE d'atropine mais en injecte peu. Sur les deux jours d'observation dans ce secteur, 18 SPE ont été préparées mais aucune n'a été utilisée. C'est un très bon candidat au référencement des SPR d'atropine.

L'analyse de seuil donne des résultats intéressants pour le référencement des SPR sans surcoût, si l'on référence uniquement où les résultats du secteur le permettent, mais ceci est difficile à mettre en place car un secteur n'est pas indépendant des autres secteurs, par exemple, les commandes se font via le même logiciel et il n'est pas possible d'autoriser les commandes pour les SPR dans ce secteurs et de les interdire dans le secteur voisin. Nous ne maîtrisons pas suffisamment les commandes pour éviter cela. C'est ce qui nous a motivé à référencer les SPR d'atropine dans l'ensemble des secteurs d'anesthésies.

Concernant l'éphédrine, cet audit a montré qu'il était difficilement concevable d'un point de vue économique de référencer les SPR. Il a également montré qu'il était possible de diminuer le gaspillage de SPE sans référencer les SPR mais en les préparant uniquement lorsque l'IADE et ou le MAR juge cette préparation utile pour le bon déroulement de l'intervention et non systématiquement comme c'est le cas dans la majorité des BO. Cette pratique devra faire l'objet de concertation avec les anesthésistes afin de la standardiser. Cette pratique a été observée à l'HCE, cependant les pratiques diffèrent d'un secteur à un autre et influencent les résultats. L'éphédrine est très utilisée dans les blocs opératoires en obstétrique, chez la parturiente pour prévenir l'hypotension maternelle. C'est la complication la plus fréquente des analgésies régionales et des anesthésies. Cette situation doit être rapidement traitée pour éviter une situation de détresse pour le fœtus (14). Sans cette pratique mise en

place dans ce secteur, on aurait pu avoir un pourcentage de SPE inutilisées bien plus important car les hypotensions maternelles ne sont pas systématiques.

La péremption de trois ans des SPR après fabrication contre quelques heures pour les SPE permet de réduire le gaspillage des seringues de façon importante. En effet, cette seringue en polypropylène-PP est contenue dans un emballage qui assure sa stérilité et celui-ci est ouvert uniquement si l'injection est nécessaire. Il sera important de sensibiliser le personnel pour ne pas avoir d'ouverture intempestive des blisters qui générerait des surcoûts dû à une mauvaise utilisation des SPR.

Dans le cadre de la norme ISO 26 825, le CHU de Grenoble a adopté les étiquettes de couleur. Une couleur est dédiée à chaque classe répondant à une norme internationale précise. Les étiquettes présentent sur les SPR du laboratoire Aguettant répondent également à cette norme ISO. Il a été démontré que les étiquettes avaient un fort impact sur l'information perçue et que leur standardisation permettait de réduire le nombre d'erreurs de sélection (15), influençant directement le nombre EM. Lors de l'audit, nous avons voulu vérifier que les étiquettes étaient systématiquement utilisées sur les SPE. Une étiquette similaire sur les deux conditionnements, SPE et SPR, permet de faciliter le référencement des SPR en diminuant considérablement le temps d'adaptation lors du changement de référence. Les résultats de cette enquête montrent une utilisation systématique des étiquettes.

Par ailleurs, nous avons évalué la dotation par chariot d'anesthésie, elle doit couvrir au minimum une intervention. Nous considérons qu'une SPR équivaut en taille ou volume à trois ampoules d'éphédrine ou six ampoules d'atropine. Concernant l'atropine, il a été établi qu'au minimum deux SPR seraient mises en

dotation dans les chariots d'anesthésie. Ces résultats ont été déterminés en fonction de deux critères : la consommation journalière et le nombre d'ampoules présent avant le référencement des SPR. Nous avons également pris en compte les recommandations de Garnerin *et al.* Ils recommandent de restreindre le stock disponible au minimum et de favoriser un système de rangement clair, commun à l'ensemble des sites de travail, incluant armoires, chariots d'urgence et chariot d'anesthésie (7).

Notre étude présente des limites. Sa durée peut paraître insuffisante pour en extrapoler les résultats sur une année. De plus le mois d'août est situé dans une période de faible activité, ce qui toutefois n'influence pas les proportions de SPE jetées. Cette donnée n'est pas dépendante de l'activité. Par conséquent, le changement de marché n'est pas atteint par ce choix. De plus, nous sommes conscients de ne pas avoir évalué l'intégralité des bénéfices qui découle du référencement des SPR tel que celui dégagé grâce à la réduction des déchets, ou encore la diminution de l'incidence des EM (16), conséquences pourtant directes de l'utilisation des SPR.

Le calcul du pourcentage des SPE jetées chaque jour ne suffit pas pour appréhender un éventuel surcoût généré par l'utilisation systématique des SPR. En effet, son évaluation est plus complexe, car outre la comparaison des deux conditionnements, elle implique également les gains de temps infirmier et les accidents iatrogènes mal ou non déclarés (3). Les gains économiques se retrouvent majorés après un changement de marché vers les SPR. Toutefois ce gain de temps infirmier n'est, pour nous, pas valorisable économiquement. En effet, le temps infirmier réellement utile à la reconstitution des seringues

d'éphédrine et/ou d'atropine est perçu comme négligeable puisqu'il est intégré à la routine des IADE et est inférieur à une minute par seringue (17).

CONCLUSION

Notre étude a montré qu'un changement de marché pour l'ensemble des secteurs d'anesthésie n'était pas envisageable sans un surcoût. Le référencement des SPR d'éphédrine représente un surcoût annuel de 24 979 €. Tandis que le référencement des SPR d'atropine représente un surcoût annuel de 2 646 €. Au vu de ces résultats et des discussions menées avec les anesthésistes, il a été convenu de référencer les SPR d'atropine 1mg dans l'ensemble des secteurs d'anesthésie. Nous avons considéré qu'un surcoût de 2 646 € était négligeable par rapport au gain en sécurité apporté par ce référencement. Vis-à-vis du stockage, nous avons pu voir qu'il était possible de remplacer les ampoules d'atropine par un nombre adapté de SPR sans augmenter le volume de stockage. La dotation d'atropine dans les chariots d'anesthésie a été déterminée à environ deux SPR par chariot d'anesthésie. La dotation et le volume représentés par les SPR dans les chariots d'anesthésies ne sont pas un obstacle au référencement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vidal. RCP EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie. 2013.
2. Vidal. RCP ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 mL, solution injectable en seringue préremplie. 2013.
3. Bellefleur JP, Milhaud Y, Beconcini G, Zielewski L, Ortega D, Martin C, et al. Use of ephedrine prefilled syringes reduces anesthesia costs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(3):211-4.
4. Webster CS, Merry AF, Gander PH, Mann NK. A prospective, randomised clinical evaluation of a new safety-orientated injectable drug administration system in comparison with conventional methods. *Anaesthesia.* 59. England 2004. p. 80-7.
5. Merry AF, Webster CS, Hannam J, Mitchell SJ, Henderson R, Reid P, et al. Multimodal system designed to reduce errors in recording and administration of drugs in anaesthesia: prospective randomised clinical evaluation. *BMJ.* 2011;343:d5543.
6. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm.* 66. United States 2009. p. 2032-6.
7. Garnerin P, Piriou V, Dewachter P, Aulagner G, Diemunsch P, Latourte M, et al. Preventing medication errors during anaesthesia. Recommendations. *Ann Fr Anesth Reanim.* 26. France 2007. p. 270-3.
8. Veber B. Handling of anesthetic agents and syringes. Recommendations and reasons. *Ann Fr Anesth Reanim.* 17. France 1998. p. 1253-6.
9. Cregut-Corbaton J, Malbranche C, Guignard MH, Fagnoni P. Economic impact of strategies using ephedrine prefilled syringes. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(11):760-5.
10. Loosfeld F, Soubiron L, Loupec T, Frasca D, Debaene B. Évaluation du gaspillage en atropine : intérêt des préparations extemporanées et des seringues pré-remplies. SFAR Le Congrès; 2013.
11. Peron M. Atropine en seringue pré-remplie, prête à l'administration: pertinence économique de son introduction en anesthésie au centre hospitalier de Chambéry. Centre Hospitalier Chambéry; 2014.
12. Armoiry X, Michel C, Aulagner G, Piriou V. Evaluation de l'impact économique des seringues pré-remplies d'atropine et d'éphédrine en anesthésie au moyen de bases de données informatisées (soumis). SFAR Le Congrès: SFAR; 2015.
13. Gadot A, Stamm C, Piriou V, Doucet J, Aulagner G. Évaluation de l'intérêt économique d'une nouvelle présentation d'éphédrine en seringue pré remplie. Comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles. Pharmacie et département anesthésie/réanimation, Centre Hospitalier Lyon-Sud.

14. Nossaman B. The effects of ephedrine on maternal hypothermia in caesarean sections: a double blind randomized clinical trial. *Int Anesthesiol Clin.* 2013;17(15):2051-8.
15. Garnerin P, Perneger T, Chopard P, Arès M, Baalbaki R, Bonnabry P, et al. Drug selection errors in relation to medication labels: a simulation study. *Anaesthesia.* 2007;62(11):1090-4.
16. Adapa RM, Mani V, Murray LJ, Degnan BA, Ercole A, Cadman B, et al. Errors during the preparation of drug infusions: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2012;109(5):729-34.
17. Fraind DB, Slagle JM, Tubbesing VA, Hughes SA, Weinger MB. Reengineering intravenous drug and fluid administration processes in the operating room: step one: task analysis of existing processes. *Anesthesiology.* 97. United States 2002. p. 139-47.

PARTIE 3 – DISCUSSION GENERALE

1. Référencement des SPR au CHUG

Selon les résultats de notre étude, il n'est pas envisageable de référencer les SPR d'éphédrine et d'atropine pour l'ensemble des secteurs d'anesthésies. Pour rappel, le référencement des SPR, pour l'ensemble des secteurs, engendrerait un surcoût annuel de 24 979 € pour l'éphédrine et 2 646 € pour l'atropine. Au vu des ces résultats et des discussions menées avec les anesthésistes, il a été convenu que seules les SPR d'atropine 1mg seraient référencées dans l'ensemble des secteurs d'anesthésie. Nous avons considéré qu'un surcoût de 2 646 € était négligeable par rapport au gain en sécurité apporté par ce référencement.

Il est également intéressant de ne pas prendre les résultats dans leur ensemble, c'est ce que permet l'analyse de seuil où nous regardons les résultats par BO. En effet, chaque secteur a une activité propre, celle-ci influence directement la consommation de SPE et indirectement le surcoût lié au référencement des SPR. Par exemple, le secteur HCE (gynécologie, obstétrique, pédiatrie et leur SSPI) ne permet pas de conclure à un avantage économique lors du référencement des SPR d'éphédrine contrairement à ce que nous pouvons trouver dans la littérature. En effet, l'équipe de Crégut-Corbaton *et al.* (60) (CHU de Dijon) conclut à une réduction des coûts de l'anesthésie au sein des blocs de la maternité de 1,22 € par SPR. Cette réduction des coûts très importante doit être balancée par le fait qu'ils intègrent le temps de préparation infirmier (0,62 €) au prix de leurs SPE. Sans cette valorisation du temps de préparation infirmier, le

gain par SPR est approximativement divisé par deux. Ce qui est plus proche des résultats obtenu par l'étude de Bellefleur *et al.* (57) (Hôpital Nord de Marseille) qui concluait à une réduction des coûts de l'anesthésie (0,5 € par SPR) au sein de la maternité grâce à l'utilisation de SPR d'éphédrine. Cette réduction n'est pas retrouvée au CHU de Grenoble, ceci est en partie dû à l'adaptation de la pratique des IADE du secteur HCE à leurs consommations. La pharmacocinétique de l'éphédrine permet une préparation de la seringue lorsque la situation d'urgence survient car elle agit en quelques secondes (42). Si le MAR ou l'IADE évalue que l'acte nécessite une SPE : patient à risque d'hypotension, acte plus délicat, etc. la SPE sera préparée, il n'est pas question de diminuer la qualité des soins mais de personnaliser les pratiques à la situation. Bien entendu, le matériel nécessaire à la préparation de la SPE est sorti et prêt mais l'ampoule n'est pas cassée. Cette pratique permet d'atteindre un pourcentage de SPE non utilisé de 25% dans le secteur HCE. L'éphédrine est très utilisée dans les blocs opératoires d'obstétrique, chez la parturiente pour prévenir l'hypotension maternelle. C'est la complication la plus fréquente des analgésies régionales et des anesthésies péri-médullaire (61). Cette situation doit être rapidement traitée pour éviter une situation de détresse pour le fœtus (43). Sans cette pratique mise en place dans ce secteur, on aurait pu avoir un pourcentage de SPE inutilisées bien plus important car les hypotensions maternelles ne sont pas systématiques. Une discussion sera menée dans l'ensemble des blocs opératoires pour adapter les pratiques à leurs consommations lorsque cela est possible. Ceci n'est pas envisagé pour l'atropine car après une administration intraveineuse, le pic d'augmentation de la fréquence cardiaque est atteint dans un délai de 2 à 4 minutes (44). L'équipe soignante ne

préfère pas ajouter à ce délai d'action le temps de préparation. Par conséquent, l'HCE est un grand consommateur de SPE d'atropine mais en injecte peu.

Il est également intéressant de regarder le secteur TCCR. Ce secteur est l'un des plus larges, il comprend la majorité des blocs chirurgicaux : les blocs d'ophtalmologies, d'oto-rhino-laryngologie (ORL), chirurgie maxillo-faciale (CMF), traumatologie, neurochirurgie et chirurgie de la main. C'est un secteur à forte activité mais avec un pourcentage de seringues inutilisées relativement faible. Les pourcentages du secteur TCCR sont inférieurs à la moyenne de l'ensemble des secteurs avec 23,8% de SPE d'éphédrine jetées pour 33,3% en moyenne, tous secteurs confondus. Concernant l'atropine, nous obtenons 71,4% de SPE jetées pour 83,0% en moyenne. Ces résultats ne permettent pas de référencer les SPR sans surcoût au CHUG. L'équipe de Gadot *et al.* (62) (Centre hospitalier de Lyon-Sud) a conclu dans leur étude menée au sein de blocs chirurgicaux et après extrapolation à l'ensemble des hôpitaux civils de Lyon (HCL) à un surcoût global non négligeable de 60 000 € lors de l'utilisation des SPR d'éphédrine. Ce surcoût est à nuancer avec la forte activité des HCL, environ 50 000 administrations en anesthésie par an.

Cependant, d'autres secteurs ont une activité bien différente des deux premiers analysés. Le secteur des SSPI est intéressant par son activité différente de tous les autres secteurs. Par définition, c'est une salle de surveillance post interventionnelle, le patient a déjà subi une intervention. La consommation journalière de SPE d'éphédrine et d'atropine est faible voir nulle, ce qui en fait un très bon candidat au référencement des SPR. Elles apporteraient un confort dans la gestion de l'urgence dans ce secteur.

Tout comme les SSPI, le secteur du bloc des urgences a des résultats permettant de référencer les SPR d'éphédrine ainsi que d'atropine. En effet, sur la période de l'audit, 80% des SPE d'éphédrine étaient jetées ainsi que 100% des SPE d'atropine. En début de journée, une SPE d'éphédrine et d'atropine est systématiquement préparée pour chaque salle de BO ouverte, ceci permet d'être prêt face à toutes situations et de ne perdre aucune seconde lors de l'arrivée du patient en urgence mais cette pratique engendre un fort taux de gaspillage de SPE.

Au vu de l'hétérogénéité des résultats et des pratiques nous avons voulu étudier nos résultats via une analyse de seuil. Cette analyse donne des résultats intéressants pour le référencement des SPR sans surcoût. Les secteurs qui nous permettent d'atteindre notre seuil de 70,2% pour l'éphédrine sont le secteur des urgences, les SSPI et l'orthopédie ambulatoire, avec une moyenne de 71,4% de SPE gaspillées, contre 33,3% pour l'ensemble des BO. Si les SPR étaient référencées sur ces secteurs, le coût annuel d'éphédrine (SPE et SPR) serait d'approximativement de 19 875 € pour l'ensemble des secteurs, soit une différence non significative avec le scénario 100% SPE. Mais ce référencement permettrait de ne pas jeter 2 665 SPE par an, valorisées à 2 780 €.

Concernant l'atropine, les secteurs qui nous permettent d'atteindre notre seuil de 87,6% sont les BO d'URODIG, CVT, HCE, SSPI et le secteur des urgences. Pour ces 5 secteurs nous atteignons une moyenne de 89,5% de SPE gaspillées. Si les SPR étaient référencées uniquement dans ces 5 secteurs, le coût annuel pour l'ensemble des secteurs serait de 6 670 €, soit un gain de 587 € par rapport au scénario 100% SPE. Ce référencement permettrait de ne pas jeter 5 705 SPE par an, valorisées à 3 630 €.

Ces résultats sont intéressants, cependant ce référencement à la carte est difficile à mettre en place car un secteur n'est pas indépendant des autres secteurs, par exemple, les commandes se font via le même logiciel et il n'est pas possible d'autoriser les commandes pour les SPR dans ces secteurs et de les interdire dans les secteurs voisins. C'est un argument qui nous a motivé à référencer les SPR d'atropine dans l'ensemble des secteurs d'anesthésies et de ne pas référencer les SPR d'éphédrine dans les secteurs ciblés par l'analyse de seuil.

Le deuxième point qui nous a motivés à ne référencer qu'une spécialité sur les deux proposées sous forme de SPR est que le référencement d'une seule spécialité sous forme de SPR évite tout risque de confusion contrairement à la situation où les deux spécialités auraient été référencées. Les SPR sont étiquetées avec les étiquettes ISO 26 825, mais le conditionnement secondaire est similaire aux deux SPR, nous pouvons imaginer que le référencement des deux spécialités, dans les mêmes secteurs, au même moment, puisse entraîner des confusions, au moins lors de l'ouverture du conditionnement secondaire, ce qui engendrerait un gaspillage sous jacent à une mauvaise utilisation.

Le troisième point, propre à l'éphédrine, qui permet d'appuyer le non référencement des SPR d'éphédrine, est que les ampoules d'éphédrine sont en polypropylène PP et qu'elles sont pré-diluées. Des ampoules en polypropylène PP permettent d'éviter le risque de coupure, de particule de verre lors de l'injection comme nous l'avons vu. Des ampoules pré-diluées permettent de réduire le risque d'erreur lors de la préparation car aucune dilution n'est nécessaire, aucun calcul de dose. Ces ampoules réduisent le nombre d'actions à risque lors de la préparation. Le référencement des SPR aurait pu permettre de réduire le

gaspillage des seringues non administrées mais n'aurait pas eu d'incidence sur les EM. Ceci est une supposition, ce n'est pas décrit dans la littérature.

Depuis juillet 2014, le laboratoire Aguettant commercialise également une SPR d'atropine à 0,5 mg/5ml, adapté à l'enfant à partir de 10 kilogrammes, elle est également indiquée chez l'adulte (44). Nous avons choisi d'étudier les SPR d'atropine à 1 mg/5ml car la majorité des BO audités concerne des adultes et le dosage 0,5 mg/5ml, malgré son indication pour l'adulte, est difficilement utilisable pour la réanimation cardio-pulmonaire chez l'adulte. En effet, la posologie pour le traitement des bradycardies sinusales et blocs auriculo-ventriculaires est de 0,5 mg au minimum, répétable si besoin, avec 3 mg maximum pour les blocs auriculo-ventriculaire, ce qui représente un nombre de SPR de 0,5 mg/5ml très important et donc un apport de volume important. Certains BO, comme les blocs de CMF par exemple, préparent même des SPE à 1 mg/2ml pour diminuer le remplissage du patient. De plus, la différence de prix entre les deux dosages est quasiment nulle. Pour autant, le CHUG utilise principalement des ampoules de 0,5 mg/1ml d'atropine. Les SPE sont donc dosées à 0,5 ou 1 mg/5ml. Pour simplifier la collecte des résultats nous avons fait l'approximation suivante : une SPE à 1 mg/5ml équivaut à deux SPE de 0,5 mg/5ml, c'est-à-dire que lors de la collecte des données, si lors de la journée 1 SPE à 1mg/5ml avait été préparée, nous comptabilisons deux SPE de 0,5mg/5ml. Par conséquent, le nombre de SPE préparées équivaut à des SPE de 0,5 mg/5ml. Lors de l'étude des résultats, nous avons utilisé la proportion de SPE d'atropine jetées, la consommation annuelle d'ampoule d'atropine 0,5mg/ml, que nous avons divisé par deux car il faut deux ampoules d'atropine 0,5mg/ml pour préparer une SPE d'atropine 1mg/5ml, et le

prix d'une SPE d'atropine 1mg/5ml (deux ampoules d'atropine). Ainsi nous avons pu utiliser ces données pour les SPR à 1 mg/5ml.

Comme nous l'avons vu, les SPR permettent de sécuriser le circuit du médicament à toutes les étapes (41), mais il existe d'autres impacts positifs lors d'un référencement. Par exemple, sur la gestion des stocks et des périmés. En effet, un service a besoin d'un moins grand nombre de SPR que d'ampoules de principe actif nécessaire à la préparation des SPE. Les SPR réduisent les lignes de commande et les stocks. Ceci, ajouté à sa durée de conservation de trois ans, nous permet de penser que les SPR diminueraient le nombre de médicaments périmés dans les services d'anesthésie. Un second point positif sur le stockage, comme nous l'avons vu, il n'est pas un élément de blocage au référencement. Le référencement permettrait même d'ajuster les dotations dans les chariots d'anesthésie comme le recommande l'équipe de Garnerin *et al.* Ils proposent de restreindre le stock disponible au minimum et de favoriser un système de rangement clair, commun à l'ensemble des sites de travail, incluant armoires, chariots d'urgence et chariot d'anesthésie (41).

LES SPR ont également un impact positif sur la gestion des déchets. Le nombre de déchets se retrouve diminué lors du référencement des SPR. En effet, les résultats de notre étude nous permettent d'estimer le nombre de SPE non jetées. Le référencement de l'atropine dans l'ensemble des secteurs permettrait de ne pas jeter approximativement 9 500 SPE, valorisé à environ 6 040 €. Ce nombre de SPE jetées actuellement correspond aux SPE préparées mais inutilisées à la fin de la journée. A cette masse de déchets, il est nécessaire de rajouter toutes les matières premières nécessaires à la préparation d'une SPE, qu'elle soit utilisée ou non : ampoule d'eau PPI et de principe actif par exemple.

En plus de représenter une surcharge de déchet, ces ampoules en verre présentent un risque de coupure pour le personnel soignant (31) et un risque pour le patient avec la présence de particules de verre microscopiques (31). Pour stopper ces risques, le CHUG a référencé les ampoules d'éphédrine en polypropylène-PP mise sur le marché par le laboratoire Renaudin. Mais lors de l'audit, il est ressorti qu'il existait un risque de confusion entre ces ampoules d'éphédrine en polypropylène-PP et les ampoules d'eau PPI et de chlorure de sodium également en polypropylène-PP. En effet, il existe une forte ressemblance entre les deux produits. La confusion peut être dramatique... Cette expérience montre l'importance de la formation et de la communication lors des changements de pratique (63).

Un parallèle peut être fait entre notre étude et le « lean manufacturing ». Le Lean repose sur l'élimination des gaspillages dans les processus, par exemple lorsqu'il y a trop de stock, trop de déchets de production. Il n'a pas pour objectif la réduction du nombre d'employés, mais il vise à augmenter la capacité, en réduisant les coûts et le temps de cycle. Il s'appuie sur la compréhension des besoins des clients (64). Ce principe est applicable en anesthésie, et plus particulièrement avec les SPR. En effet, cette nouvelle forme de conditionnement permet une diminution des stocks, des déchets, du coût relatif aux EM, sans diminuer le personnel soignant. Nous sommes dans un processus d'amélioration continue, sécuriser en conservant les mêmes moyens humains et financiers mais en appliquant les recommandations, comme celles de Garnerin *et al.* qui préconisent d'utiliser les SPR (41).

Notre étude a cependant présenté des limites. Sa durée peut paraître insuffisante pour en extrapoler les résultats sur une année. Pour autant,

augmenter sa durée semblait difficile pour des raisons logistiques. De plus, le mois d'août est situé dans une période de faible activité mais ceci n'influence pas la proportion de SPE jetées. Cette donnée n'est pas dépendante de l'activité. Par conséquent, le changement de marché n'est pas atteint par ce choix.

Afin de faciliter la collecte des résultats et son interprétation, un certain nombre d'approximations ont été faites. Comme nous l'avons vu, les SPE d'atropine à 1 mg préparées par les IADE, étaient comptabilisées comme 2 SPE d'atropine de 0,5 mg. Ceci a permis d'avoir un nombre entier de SPE avec un dosage unique. La tendance n'est pas affectée par ces estimations mais c'est une variation à prendre en compte dans les résultats chiffrés.

De plus, nous sommes conscients de ne pas avoir évalué l'intégralité des bénéfices qui découlent du référencement des SPR tel que ceux dégagés grâce à la réduction des déchets, ou encore la diminution de l'incidence des EM (26). Conséquences pourtant directes de l'utilisation des SPR. Le calcul du pourcentage des SPE jetées chaque jour ne suffit pas pour appréhender un éventuel surcoût généré par l'utilisation systématique des SPR. En effet, son évaluation est plus complexe, car outre la comparaison des deux conditionnements, elle implique également des gains de temps infirmiers et les accidents iatrogènes mal ou non déclarés (57). Les gains économiques se retrouvent majorés après un changement de marché vers les SPR. Toutefois ce gain de temps infirmier n'est, pour nous, pas valorisable économiquement. En effet, le temps infirmier réellement utile à la reconstitution des seringues d'éphédrines et/ou d'atropine est perçu comme négligeable puisqu'il est intégré à la routine des IADE et est inférieur à une minute par seringue (65).

2. Recommandations de la SFAR et actions menées au CHUG

La question du référencement des SPR au CHUG s'inscrit dans un processus d'amélioration continue des soins en anesthésie. Dans le tableau 3, nous pouvons voir d'autres actions menées au CHUG répondant aux recommandations de la SFAR.

Recommandation de la SFAR (36)	Proposition de la SFAR (36)	Actions menées au CHU de Grenoble.
La prévention des erreurs de spécialités	<ul style="list-style-type: none"> - Le choix des médicaments d'anesthésie devrait être restreint au strict nécessaire - Le stock disponible de chaque spécialité doit être restreint au minimum. 	<ul style="list-style-type: none"> - Harmonisation de la composition des chariots d'urgence
La prévention des erreurs de dilution	<ul style="list-style-type: none"> - La rédaction et l'application de protocoles de préparation des médicaments - Le recours à des médicaments prêts à l'emploi réalisés par l'industrie pharmaceutique ou par la pharmacie de l'institution devrait être encouragé. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cette étude étudie la possibilité du référencement des médicaments prêts à l'emploi. C'est un débat d'actualité au CHU de Grenoble.
La prévention des erreurs d'étiquetage	<ul style="list-style-type: none"> - Que chaque médicament soit reconstitué et étiqueté au cours d'une seule séquence de gestes par la même personne, 	<ul style="list-style-type: none"> - Les étiquettes conformes à l'ISO 26825 sont utilisées

	sans interruption ni changement de lieu.	
La prévention des erreurs de voies d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Les voies d'administration doivent être identifiées à l'aide d'étiquettes mentionnant explicitement leur nature. - Le recours à des systèmes physiques de limitation des erreurs, fondés sur une connectique différente (détrompeurs) devrait être considéré. 	Les dispositifs médicaux pour l'anesthésie loco-régionale ont un code couleur spécifique ; un groupe de travail dédié a émis des recommandations
La prévention des erreurs de seringues	<ul style="list-style-type: none"> - Le contrôle par lecture attentive des informations notées sur l'étiquette. - Les seringues sont systématiquement étiquetées. - Un système uniforme s'appuyant sur les codes internationaux de couleurs et de trames d'étiquetage des seringues doit être mis en place. - A l'exception des médicaments de l'urgence, les médicaments dont l'utilisation pendant l'anesthésie n'est pas 	<ul style="list-style-type: none"> - Lors de cette étude, nous avons pu voir que les seringues étaient systématiquement étiquetées. - Respect de la norme ISO 26825:2008 relative à l'étiquetage. - Suite à cette étude : discussion dans certains secteurs de l'intérêt de

	certaines, ne devraient pas être préparés à l'avance.	préparer ou non les SPE.
--	---	--------------------------

Tableau n°3 : Recommandation de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation) et actions entreprises au CHU de Grenoble.

Par ailleurs, au CHUG, l'étude PROPECS a étudié l'impact d'un programme pédagogique sur la culture de sécurité au bloc opératoire : apprentissage par simulation et check list de sécurité au bloc opératoire.

3. Autres évolutions possibles

La complexité de la prise en charge thérapeutique du patient est telle, qu'il est évident d'emblée, qu'aucune solution isolée ne peut avoir d'influence sur le taux d'erreurs (66). Les SPR associées aux étiquettes conformes à l'ISO 26 825, comme proposées par le laboratoire Aguettant peuvent avoir une influence sur le taux d'erreurs mais il existe d'autres axes de travail pour diminuer le taux d'erreur et donc sécuriser la prise en charge thérapeutique du patient. Karnon *et al.* (67) ont récemment montré que l'informatisation de la prescription, l'emploi des codes-barres et l'augmentation du nombre de pharmaciens permettant le développement de la dispensation unitaire sont des solutions coût-efficaces.

Des standards internationaux existent pour le marquage des seringues, ISO 26 825. La société Américaine des anesthésiologistes (68) a proposé en 2009 les étiquettes avec codes barres pour améliorer ces dernières et dans l'optique de réduire les EM liées à l'administration. La sélection des médicaments est souvent basée sur leur localisation et les caractéristiques visuelles de leurs emballages (69). La reconnaissance et l'identification des objets dépendent de leur forme, leur couleur et de leur contraste (70). Le système de codes barres pourrait agir comme un double contrôle tout en excluant le facteur humain. La société Américaine des anesthésiologistes recommande que les codes barres contiennent l'information essentiel, c'est-à-dire, le nom générique, la concentration et le volume de la seringue, ampoule ou flacon (68). Les codes barres sont utilisés en Angleterre et Nouvelle Zélande depuis mi 2005 et leurs effets ont été évalués à de nombreuses reprises. Les études se rejoignent sur ce sujet pour démontrer la sécurité apportée par ce dispositif sur la prise en charge thérapeutique du patient (71, 72). Ceci est un exemple d'innovation introduite en médecine ayant permis de réduire les

erreurs et d'augmenter la qualité des soins (73). Le CHU de Grenoble n'est pas équipé de ce système innovant puisqu'en France, les ampoules de médicaments injectables n'ont pas encore de codes-barres.

De plus, il est possible d'améliorer et de sécuriser les plateaux d'anesthésie dans les BO. Garnerin *et al.* proposent certaines recommandations pour sécuriser le circuit. Par exemple, les plateaux d'anesthésies devraient être protégés et devraient porter la date et l'heure de préparation ainsi que l'identification du préparateur (41). Ceci permettrait de créer physiquement un plateau d'anesthésie avec une place délimitée pour chaque produit, pour que celui-ci soit toujours au même endroit. La date permettrait de s'assurer que les SPE soient effectivement jetées en fin de journée. L'identification permettrait une traçabilité du préparateur.

Le laboratoire Aguettant a commercialisé début 2015 la Phényléphrine en SPR et la Morphine est en cours d'exploitation. La phényléphrine est un puissant vasoconstricteur agissant par stimulation quasi exclusive des récepteurs alpha 1 adrénergiques (74). Ses indications, inscrites dans l'AMM, sont le traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale et le traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne (74). Contrairement à l'éphédrine, la phényléphrine agit en 20 minutes après son injection en intraveineux mais elle a également une demi-vie longue, ce qui lui permet de contrôler la tension sur une période prolongée (74).

Quant à la morphine, connue de tous, elle est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut être utilisée en préopératoire, pendant l'anesthésie ou en postopératoire pour traiter différents types de douleurs (75).

Il serait intéressant d'étudier l'impact économique du référencement de ces deux spécialités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2011.
2. Journal Officiel. Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmaceutiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L.5121-8 du code de la santé publique. 2004.
3. Rapport. HACCP, Risques immédiats liés aux chimiothérapies administrées par voie veineuse EPP 41A. 2008.
4. Bull ISMP Can. Collectif national : les cinq médicaments les plus souvent associés à des préjudices lors de la déclaration d'accidents/incidents liés à l'utilisation des médicaments chez des enfants. 2009.
5. Plateaux Techniques Infos. Sécuriser le circuit du médicament à l'hôpital. 2004.
6. IV Medication administration skills checklist. 2010.
7. Hureau J, Queneau P, Académie nationale de médecine. Sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de soins. Paris: Académie nationale de médecine. 2010.
8. Agency for Healthcare Research and Quality, Reducing and preventing adverse drug events to decrease hospital costs. AHRQ. 2001.
9. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments. Afssaps. 2006.
10. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes. Lettres aux professionnels de santé. Afssaps. 2007.
11. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Information importante de pharmacovigilance destinée à prévenir les risques d'erreur lors de l'administration de Keppra® 100mg/ml solution à diluer pour perfusion. Afssaps. 2007.
12. Schmitt E AD, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse - 1ère édition. SFPC; 2006.
13. Mignon A. Medication errors in anaesthesia and critical care. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;60(3):257-73.
14. Kern C. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. *Int J Qual Health Care.* 2007;16(5):369-77.
15. Currie M, Mackay P, Morgan C, Runciman WB, Russell WJ, Sellen A, et al. The Australian Incident Monitoring Study. The "wrong drug" problem in

- anaesthesia: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21(5):596-601.
16. Randall K. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Int J Obstet Anesth*. 2002;11(4):340-4.
 17. Weinger MB. Cost-benefit analysis of the detection of prescribing errors by hospital pharmacy staff. *Anesthesiology*. 2002;25(2):135-43.
 18. Veber B. Comparison of medication errors in an American and a British hospital. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1995;52(22):2543-9.
 19. Mignon A. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go undetected? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;32(2):73-80.
 20. Michel P, Moty-Monnereau C, Lathelize M, Domecq S, Chaleix M, Kret M, Bru-Sonnet R, Quenon JL, Olier L. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. *Solidarité et santé: DRESS*. 2010.
 21. Joint commission on accreditation of healthcare organisations.: Sentinel event statistics. 2005.
 22. Miller SR. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *J Clin Anesth*. 1998;351(9103):643-4.
 23. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29-34.
 24. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):35-43.
 25. Rivière A, Piriou V, Durand D, Arnoux A, Castot-Villepelet A. Medication errors in anaesthesia: a review of reports from the French Health Products Agency. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(1):6-14.
 26. Adapa RM, Mani V, Murray LJ, Degnan BA, Ercole A, Cadman B, et al. Errors during the preparation of drug infusions: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2012;109(5):729-34.
 27. Hill MR. Reengineering intravenous drug and fluid administration processes in the operating room: step one: task analysis of existing processes. *Anaesthesia*. 2002;97(1):139-47.
 28. Donaldson TM, Mani V, Wheeler DW. Factors affecting the concentration of electrolyte infusions prepared from stock solutions. *Postgrad Med J*. 87. England 2011. p. 83-8.
 29. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. *Br J Clin Pharmacol*. 67. England 2009. p. 605-13.
 30. Schaecter J. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *J Clin Anesth*. 2009;66(22):2032-6.

31. Carraretto AR, Curi EF, de Almeida CE, Abatti RE. Glass ampoules: risks and benefits. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(4):513-21.
32. Garvan Jm, Gunner Bw. The harmful effects of particles in intravenous fluids. *Med J Aust.* 1964;2:1-6.
33. Ball D, Tisocki K. PVC bags considerably reduce availability of diazepam. *Cent Afr J Med* 1998;44(7). *Cent Afr J Med.* 1999;45(4):105.
34. Short TG. Evidence-based strategies for preventing drug administration errors during anaesthesia. *Anaesthesia.* 2004;59(5):493-504.
35. Stucki C, Sautter AM, Wolff A, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Accuracy of preparation of i.v. medication syringes for anesthesiology. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(2):137-42.
36. G. Aulagner PD, P. Diemunsch, Ph. Garnerin, M. Latourte, Q. Levrat, A. Mignon, V. Piriou. Prévention des erreurs médicamenteuses en anesthésie - Recommandations de la SFAR. 2006.
37. SFAR. Etats Généraux de l'Anesthésie-Réanimation (EGAR). 2010.
38. Tighe SQ. Adverse drug errors in anesthesia, and the impact of coloured syringe labels. *Anaesthesia.* 2000;47(11):1060-7.
39. Weinger MB. The frequency and nature of drug administration error during anaesthesia. *J Clin Anesth.* 2001;29(5):494-500.
40. Wheeler DW. Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study database. *Anaesthesia.* 2005;60(3):220-7.
41. Garnerin P, Piriou V, Dewachter P, Aulagner G, Diemunsch P, Latourte M, et al. Preventing medication errors during anaesthesia. Recommendations. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(3):270-3.
42. Vidal. RCP EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie. 2013.
43. Nossaman B. The effects of ephedrine on maternal hypothermia in caesarean sections: a double blind randomized clinical trial. *Int Anesthesiol Clin.* 2013;17(15):2051-8.
44. Vidal. RCP ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 mL, solution injectable en seringue préremplie. 2013.
45. Direction générale de l'offre de soins. Qualité de la prise en charge médicamenteuse Outils pour les établissements de santé. 2012.
46. Direction générale de l'offre de soins. CIRCULAIRE N°DGOS N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé. 2012.
47. Lowinger JS. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;19(4):341-5.
48. Demars N. Erreurs de vois d'administration en anesthésie. Elsevier Masson ed. *Le praticien en anesthésie réanimation.* 2013. p. 7-10.

49. DHELENS C. Sécurisation du circuit du médicament dans les services d'anesthésie et soins intensifs : Préparations des solutions injectables prêtes à l'emploi (CIVAS). 2014.
50. Gisvold SE. Drug use inefficiency: a hidden source of wasted health care dollars. *Can J Anaesth*. 2000;91(4):921-4.
51. Weinger MB. Drug wastage contributes significantly to the cost of routine anesthesia care. *Anesthesiology*. 2001;13(7):491-7.
52. Collège des Economistes de la Santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. 2003.
53. Sagnier PP. Guide pratique de l'évaluation économique du médicament.
54. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr (consulté le 05/09/2015).
55. Piriou V. Economic impact of strategies using ephedrine prefilled syringes]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 32. Societe francaise d'anesthesie et de reanimation (SFAR). Elsevier SAS. 2013. p. 760-5.
56. Armoiry X, Michel C, Aulagner G, Piriou V. Evaluation de l'impact économique des seringues pré-remplies d'atropine et d'éphédrine en anesthésie au moyen de bases de données informatisées (soumis). SFAR Le Congrès. 2015.
57. Bellefleur JP, Milhaud Y, Beconcini G, Zieleskiewicz L, Ortega D, Martin C, et al. Use of ephedrine prefilled syringes reduces anesthesia costs. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(3):211-4.
58. Évaluation Du Gaspillage En Atropine : Intérêt Des Préparations Extemporanees Et Des Seringues Pre-Remplies. SFAR Le Congrès. 2013.
59. Péron M. Atropine en seringue pré-remplie, prête à l'administration: pertinence économique de son introduction en anesthésie au centre hospitalier de Chambéry. CH Chambéry. 2014.
60. Cregut-Corbaton J, Malbranche C, Guignard MH, Fagnoni P. Economic impact of strategies using ephedrine prefilled syringes. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32(11):760-5.
61. http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca02/html/ca02_04/ca02_04.htm (consulté le 16/06/2015).
62. Gadot A, Stamm C, Piriou V, Doucet J, Aulagner G. Évaluation de l'intérêt économique d'une nouvelle présentation d'éphédrine en seringue pré remplie. Comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles.: Pharmacie et département anesthésie/réanimation, centre hospitalier Lyon-Sud.
63. Haller G, Garnerin P, Morales MA, Pfister R, Berner M, Irion O, et al. Effect of crew resource management training in a multidisciplinary obstetrical setting. *Int J Qual Health Care*. 2008;20(4):254-63.
64. <http://leamanufacturing.com/definition-du-lean-manufacturing/> (consulté le 7/10/2014).
65. Fraind DB, Slagle JM, Tubbesing VA, Hughes SA, Weinger MB. Reengineering intravenous drug and fluid administration processes in the

operating room: step one: task analysis of existing processes. *Anesthesiology*. 97. United States. 2002. p. 139-47.

66. Benhamou D, Auroy Y, Amalberti R. Medication error in anaesthesia practice: multimodal prevention and individual control. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(10):833-5.

67. Karnon J, McIntosh A, Dean J, Bath P, Hutchinson A, Oakley J, et al. Modelling the expected net benefits of interventions to reduce the burden of medication errors. *J Health Serv Res Policy*. 2008;13(2):85-91.

68. Statement on the labeling of pharmaceuticals for use in anesthesiology. American Society of Anesthesiologists. 2009.

69. Treisman A, Zhang W. Location and binding in visual working memory. *Mem Cognit*. 2006;34(8):1704-19.

70. Kosslyn SM. Aspects of a cognitive neuroscience of mental imagery. *Science*. 1988;240(4859):1621-6.

71. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A, Levtzion-Korach O, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1698-707.

72. DeYoung JL, Vanderkooi ME, Barletta JF. Effect of bar-code-assisted medication administration on medication error rates in an adult medical intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(12):1110-5.

73. Merry AF, Webster CS, Hannam J, Mitchell SJ, Henderson R, Reid P, et al. Multimodal system designed to reduce errors in recording and administration of drugs in anaesthesia: prospective randomised clinical evaluation. *BMJ*. 2011;343:d5543.

74. Vidal. RCP PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 microgrammes/mL, solution injectable en seringue préremplie. 2014.

75. Vidal. RCP MORPHINE (chlorhydrate) AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable. 2012.

ANNEXE

Date et Heure :

Fiche de recueil N° ...

Bloc opératoire audité :

Numéro UF :

Numéro de salle :

Combien y a-t-il eu d'interventions dans la journée ?

	Ephédrine 30 mg/10ml		Atropine 0,5 mg/5ml	
Nombre de seringues préparées ce jour				
Nombre de seringues utilisées ce jour				
Utilisation de l'étiquette couleur	OUI	NON	OUI	NON

Si non, pourquoi ?

- ∴ Il n'y a plus d'étiquette disponible
- ∴ Je n'ai pas l'habitude de l'utiliser
- ∴ J'utilise une autre étiquette
- ∴ Autre :

INVENTAIRE DES AMPOULES DU BLOC

Nombre d'ampoules dans le chariot d'anesthésie		
Nombre d'ampoules dans l'étagère ou dans l'armoire de stockage		
<i>Consommation annuelle/mensuelle</i>		
<i>Dotation prévue dans ce bloc opératoire</i>		

THESE SOUTENUE PAR : Quentin ESQUENET

TITRE: Impact économique et faisabilité du référencement des seringues pré-remplies d'éphédrine et atropine en anesthésie au CHU de Grenoble.

CONCLUSION

La sécurisation médicamenteuse est une priorité en anesthésie. L'éphédrine et l'atropine font partie de la prise en charge thérapeutique pour corriger l'hypotension et la bradycardie lors d'une intervention chirurgicale. Le recours à des seringues pré-remplies (SPR) commercialisées, contenant ces substances actives, permet de réduire les erreurs médicamenteuses. Cependant, dans un contexte de réduction des dépenses à l'hôpital, il est indispensable d'évaluer le surcoût pouvant être engendré par les SPR, dont le prix unitaire est plus important par comparaison avec les ampoules nécessaires à la préparation des seringues préparées extemporanément (SPE).

L'objectif de ce travail est de déterminer l'intérêt et la faisabilité du référencement des SPR d'éphédrine 30 mg et d'atropine 1 mg au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHUG) (2 200 lits, 30 418 actes d'anesthésie par an en 2014), en termes de coût direct ainsi qu'en termes de stockage, par rapport aux SPE.

Un audit a été réalisé sur 10 jours par un intervenant externe au bloc opératoire. Il a recueilli le nombre journalier de SPE d'éphédrine et d'atropine préparées, administrées ou jetées car inutilisées. La consommation annuelle d'ampoules, les coûts des ampoules et consommables nécessaires à la préparation des SPE et les prix des SPR ont été fournis par la pharmacie du CHUG. L'analyse économique repose sur une comparaison de deux scénarii : 100% SPE, situation actuelle dans laquelle les seringues sont préparées et injectées aux patients ou jetées (intègre le gaspillage) et 100% SPR, situation évaluée dans laquelle les seringues injectées aux patients sont des SPR (pas de gaspillage car la SPR est remise dans le stock si elle

n'est pas administrée). Nous avons également réalisé une analyse de seuil pour cibler les secteurs ayant le taux le plus important de gaspillage et qui bénéficieraient davantage du référencement des SPR. La dotation d'éphédrine et d'atropine dans les chariots d'anesthésie a également été déterminée pour évaluer la faisabilité du stockage.

L'audit a concerné 223 patients. Pour le scénario 100% SPE, le coût total annuel est de 20 045 € pour l'éphédrine et 7 258 € pour l'atropine. Le scénario 100% SPR induit un surcoût annuel de 24 979 € pour l'éphédrine et de 2 646 € pour l'atropine par rapport au scénario 100% SPE. Le référencement dans les secteurs ciblés n'entraînerait pas de surcoût (gain de 169 € pour l'éphédrine et de 587 € pour l'atropine). Nous pouvons stocker environ deux SPR d'éphédrine et d'atropine par chariot d'anesthésie, ce qui paraît adapté à l'activité journalière. Le volume représenté par les SPR dans les chariots d'anesthésie n'est donc pas un obstacle au référencement.

Au vu de ces résultats et des discussions menées avec les pharmaciens et les anesthésistes, il a été convenu que seules les SPR d'atropine 1mg seraient référencées, et ce pour l'ensemble des blocs opératoires. Nous avons considéré qu'un surcoût de 2 646 € était négligeable par rapport au gain en sécurité apporté par ce référencement.

Cette démarche sera appliquée à d'autres spécialités sous forme de SPR, telles que la phényléphrine et la morphine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 24/09/2015

LE DOYEN

Pr. Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. Denis WOUESSIDJEWÉ

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
UTR DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Dépt. de Pharmacochimie Moléculaire - DPM
UMR 5063 - Pharmacotechnie
Pr. D. WOUESSIDJEWÉ
Bât E André Rassat
301, avenue de la Chimie - BP 53
38041 GRENOBLE Cedex 9



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Impact Economique et Faisabilité du Référencement des Seringues Pré-Remplies d'Éphédrine et Atropine en Anesthésie au CHU de Grenoble.

RESUME

La sécurisation médicamenteuse est une priorité en anesthésie. L'éphédrine et l'atropine font partie de la prise en charge thérapeutique pour corriger l'hypotension et la bradycardie lors d'une intervention chirurgicale. Le recours à des seringues pré-remplies (SPR) permet de réduire les erreurs médicamenteuses. Cependant, dans un contexte de réduction des dépenses à l'hôpital, il est indispensable d'évaluer le coût engendré par les SPR pour le comparer à celui lié aux seringues préparées extemporanément (SPE). L'objectif de ce travail est de déterminer la faisabilité du référencement des SPR d'éphédrine et d'atropine au CHU de Grenoble, en termes de coût ainsi qu'en termes de stockage, par rapport aux SPE. Un audit a été réalisé pour recueillir le nombre journalier de SPE préparées, administrées ou jetées. La consommation annuelle d'ampoules, les coûts relatifs à la préparation des SPE et les prix d'achat des SPR ont été fournis par la pharmacie. L'analyse économique repose sur une comparaison de deux scénarii: 100% SPE, situation actuelle, toutes les seringues sont préparées et administrées ou jetées ; 100% SPR, situation évaluée, toutes les seringues injectées aux patients sont des SPR. Au vu des résultats (100% SPE: coût annuel de 20 045€ pour l'éphédrine et 7 258€ pour l'atropine ; 100% SPR: surcoût annuel de 24 979€ pour l'éphédrine et 2 646€ pour l'atropine par rapport au scénario 100% SPE) et des discussions menées avec les anesthésistes, il a été convenu que les SPR d'atropine 1mg seraient référencées dans l'ensemble des secteurs. La dotation d'atropine dans les chariots d'anesthésie a été déterminée à environ 2 SPR par chariot d'anesthésie, ce qui paraît adapté.

LES MOTS CLES : Ephédrine, Atropine, Seringue Pré-Remplie, Anesthésie, Sécurité, Pharmaco-économie

ADRESSE : quentin.esquenet@outlook.com

FILIERE : Industrie